

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDom-TICLOPIDINE

(Comprimés de chlorhydrate de ticlopidine)

250 mg

Inhibiteur de la fonction plaquettaire

DOMINION PHARMACAL
6111 Avenue Royalmount, #100
Montréal, Canada
H4P 2T4

Date de préparation:
16 décembre 2011

Numéro de contrôle: 152050

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Dom-TICLOPIDINE

(Comprimés de chlorhydrate de ticlopidine)

250 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de la fonction plaquettaire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La 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.

La 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 de la ticlopidine sur la fonction plaquettaire sont irréversibles.

L'administration de doses thérapeutiques 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 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).

La ticlopidine est absorbée 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 la 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 de la 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 du chlorhydrate 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 comparative de biodisponibilité des comprimés 250 mg Dom-TICLOPIDINE a été réalisée. Les données de pharmacocinétique et de biodisponibilité ont été calculées chez 361 volontaires sous condition de jeûne. Les résultats sont résumés comme suit :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Dom-TICLOPIDINE 250mg tablet (Dominion Pharmacal, Québec, Canada)

versus

TICLID 250 mg tablet (Roche Canada inc., Ontario, Canada)

Une dose orale unique de 250 mg (1 comprimé x 250 mg) à l'état nourri

| | | | | |
|------------------------------------|--|--|--|--|
| Chlorhydrate de ticlopidine | | | | |
| (1 x 250 mg) | | | | |
| De données mesurées | | | | |
| Moyenne géométrique | | | | |
| Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |

| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 95% |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| ASC _T (ng·h/mL) | 1575,34 1886,02 (61,2) | 1685,72 2028,86 (60,9) | 93 | 85 - 102 |
| ASC ₄ (ng·h/mL) | 1724,09 2039,64 (59,8) | 1848,59 2196,40 (58,9) | 93 | 86 - 102 |
| C _{max} (ng/mL) | 553,56 660,19 (56,2) | 601,87 734,70 (58,0) | 92 | 81 - 105 |
| T _{max} ² (h) | 1,42 (33,2) | 1,95 (50,5) | | |
| T _{1/2} ² (h) | 14,15 (43,9) | 15,64 (45,7) | | |

* Comprimés Dom-TICLOPIDINE, Dominion Pharmacal, Montréal, Québec, Canada.

† Comprimés TICLID®, Hoffmann-La Roche Limitée, Mississauga, Ontario, Canada.

² Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV%).

ANALYSE STATISTIQUE

| PARAMÈTRE | TENEUR CORRIGÉE | | TENEUR NON CORRIGÉE | |
|--------------------------|-----------------|-----------|---------------------|-----------|
| | RAPPORT (%)* | 95% CI | RAPPORT(%)* | 95% CI |
| ASC _T (T/R)** | 93 | 85 to 102 | 93 | 85 to 102 |
| ASC ₄ (T/R) | 93 | 85 to 102 | 93 | 86 to 102 |
| C _{max} (T/R) | 92 | 81 to 105 | 92 | 81 to 105 |

*Basé sur la moyenne géométrique

**Test/Référence

Conclusion: L'objectif de la présente étude était de déterminer la bioéquivalence entre deux formulations de comprimés de ticlopidine à 250 mg. Les résultats présentés ici montrent que tous les critères utilisés pour estimer la bioéquivalence entre ces deux formulations du médicament ont été remplis. L'intervalle de confiance à 95% de la moyenne relative de C_{max} de la formulation du Test à la Référence était entre 80 et 125% pour les données mesurées et pour les données de teneur corrigée. Par ailleurs, l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne relative de l'ASC_T de la formulation du Test à la Référence calculée pour les données mesurées et de teneur corrigée était entre les limites d'acceptation de 80 à 125%. Par conséquent, la formulation du Test (Dom-TICLOPIDINE) a été jugée être bioéquivalente à la formulation de Référence (Ticlid), en se basant sur les paramètres C_{max} et l'ASC.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés de chlorhydrate de ticlopidine sont indiqués 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 Dom-TICLOPIDINE est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses excipients
2. présence de troubles hématopoïétiques (p. ex., neutropénie et/ou thrombocytopénie)
3. 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 pancytopénie, d'anémie aplasique ou de thrombocytopénie. Le purpura thrombopénique thrombotique (PTT) est caractérisé par une thrombocytopénie, 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^e et 12^e 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^e et 12^e semaines du traitement et disparaît habituellement après son arrêt. Tous les patients recevant de la 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^e 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 qu'elles soient revenues à la normale. Compte tenu de la longue demi-vie de la 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 la ticlopidine pour une raison ou une autre au cours des 90 premiers jours (voir PRÉCAUTIONS).

Complications hémorragiques

L'administration 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 la 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 de la 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 $\mu\text{mol/L}$) 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 de la 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

La ticlopidine ne doit être utilisée 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 élective. 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 Dom-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 la 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^e 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. Compte tenu de la longue demi-vie de la 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 la 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 la ticlopidine.

Chirurgie élective

L'administration de la ticlopidine doit être interrompue 10 à 14 jours avant une chirurgie élective 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 de la 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 de la 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 : La ticlopidine est contre-indiquée 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 : La ticlopidine est bien tolérée 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 : La ticlopidine est contre-indiquée 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 la ticlopidine était responsable de cette hémorragie.

Interactions médicamenteuses

Étant donné que la ticlopidine est métabolisée par le foie, il peut être nécessaire, au début ou à la fin d'un traitement concomitant, d'ajuster la posologie de la 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 la ticlopidine.

| Agents | Interaction Observée |
|---------------|-----------------------------|
|---------------|-----------------------------|

AINS, y compris l'AAS Les effets antithrombotiques de la 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.

Associations Nécessitant Des Précautions Particulières

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 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 ticlopidine après la prise d'antiacides se solde par une diminution de 20 % des concentrations plasmatiques de ticlopidine.

Phénytoïne Les études in vitro montrent que la ticlopidine ne modifie pas la liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques. Toutefois, les interactions entre la ticlopidine, ses métabolites et la phénytoïne n'ont pas été étudiées in vivo. Par conséquent, non seulement faut-il être prudent si l'on administre de la phénytoïne en concomitance avec le Dom-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 la 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 la 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 Dom-TICLOPIDINE. Une diminution des concentrations sanguines de cyclosporine a déjà été signalée, mais dans de très rares cas.

Emploi chez les femmes

Femmes enceintes

L'innocuité de la 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).

Femmes qui allaitent

Des études menées chez le rat ont montré que la 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 à la 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 de la 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 la ticlopidine dans les études cliniques contrôlées se détaillent comme suit.

| Effet | Pourcentage des patients dans les études contrôlées | | |
|--------------------|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| | Incidence avec la 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 (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).

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

Bien que rares, les effets suivants ont été signalés :

Pancytopenie, 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 la 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 : La ticlopidine a été associée 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 la ticlopidine n'étaient pas plus fréquents que les cas causés par les agents de comparaison (AAS, placebo).

Peau : La ticlopidine a été associée 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 la ticlopidine a été associée à des cas d'agranulocytose, d'éosinophilie, de neutropénie, de pancytopenie, de thrombocytopénie isolée (accompagnée parfois d'anémie hémolytique) et d'hyperplaquettose (voir MISES EN GARDE).

Hépatiques : L'administration de Dom-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 Dom-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 γ -GT chez un patient âgé, enzyme dont le taux est retourné à la normale après l'arrêt du traitement.

Cholestérol : L'administration chronique de la 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 la 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.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

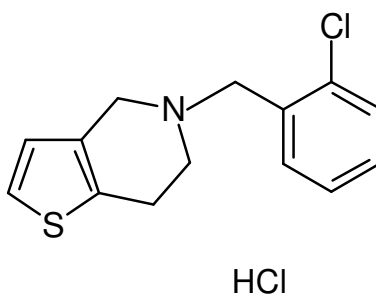
Afin de réduire l'intolérance gastro-intestinale, administrer Dom-TICLOPIDINE aux repas.

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 : C₁₄H₁₄ClNS.HCl
Masse moléculaire : 300,25
Solubilité : Le chlorhydrate de ticlopidine est légèrement soluble dans l'eau
pKa : 7,64
Description : Le chlorhydrate de ticlopidine est un solide cristallin blanc. Il est facilement soluble dans l'eau et se tamponne à un pH de 3,6. Il se dissout facilement dans le méthanol, est légèrement soluble dans les solutions tampon au dessus d'un pH de 6,0, le chlorure de méthylène et l'éthanol, et est peu soluble dans l'acétone.

Produit médicamenteux

Composition : Chaque comprimé contient du chlorhydrate de ticlopidine et les ingrédients non-médicinaux suivants : acide stéarique, amidon, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxyanisole butylé, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Les comprimés de Dom-TICLOPIDINE devraient être conservés à température ambiante et distribués dans des contenants résistant à la lumière. Ne pas exposer les plaquettes alvéolées à la lumière.

PRÉSENTATION

Les comprimés Dom-TICLOPIDINE sont blancs à blanc cassé, pelliculés et de forme ovale, portant l'inscription « 93 » d'un côté et « 154 » de l'autre.

Les comprimés Dom-TICLOPIDINE 250 mg sont disponibles sous forme de flacons PEHD de 100 comprimés.

FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE QUI SUIT

Votre médecin vous a prescrit Dom-TICLOPIDINE. En lisant cette information, vous apprendrez à mieux connaître Dom-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 Dom-TICLOPIDINE ?

Dom-TICLOPIDINE est le nom de produit d'un médicament d'ordonnance appelé ticlopidine. Chaque comprimé Dom-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, AD&C bleu n°1 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, povidone et stéarate de magnésium. 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 la ticlopidine ?

On prescrit habituellement Dom-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 Dom-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 Dom-TICLOPIDINE ?

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

- vous avez déjà eu une réaction indésirable à Dom-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 (thrombocytopenie) ou un trop faible taux de leucocytes (agranulocytose) ;
- vous souffrez de troubles de saignement actifs, comme des ulcères gastriques 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). Dom-TICLOPIDINE peut interagir avec certains médicaments.

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

De quelle façon doit-on prendre Dom-TICLOPIDINE ?

Votre médecin vous a prescrit Dom-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 Dom-TICLOPIDINE à une autre personne.

Dom-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 Dom-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 Dom-TICLOPIDINE pour déceler tout signe ou symptôme de

telles réactions. **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 Dom-TICLOPIDINE**. Si vous cessez l'emploi de Dom-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 Dom-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,

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 Dom-TICLOPIDINE**, ce médicament pouvant prolonger le temps de saignement.

Prise d'autres médicaments :

Dom-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,

antiinflammatoires 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 Dom-TICLOPIDINE ?

L'emploi de Dom-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 Dom-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 Dom-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 Dom-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 Dom-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 Dom-TICLOPIDINE.

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

Votre médecin pourrait choisir de vous soumettre à des analyses de sang de temps à autres, puisque Dom-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 Dom-TICLOPIDINE?

Communiquez immédiatement avec votre médecin ou un centre antipoison si vous croyez avoir pris trop de comprimés Dom-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 immédiatement 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 ?

- Gardez-le hors de la portée des enfants.
- Conservez à température ambiante (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.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES 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 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, ON 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^{MC} Canada à 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.

Ce dépliant ne fournit pas toute l'information connue à propos de Dom-TICLOPIDINE. Si vous ne comprenez pas cette information, ou avez des questions ou préoccupations à propos de votre traitement, s'il vous plaît parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

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.

Tableau 1 :

| Comparaison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire | | | | |
|--|----------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| Effets du chlorhydrate de ticlopidine | | | | |
| Espèces | 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 |

| Comparaison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire | | | | |
|--|-------|------|-------------|-----|
| Effets du chlorhydrate de ticlopidine | | | | |
| 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 6 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.

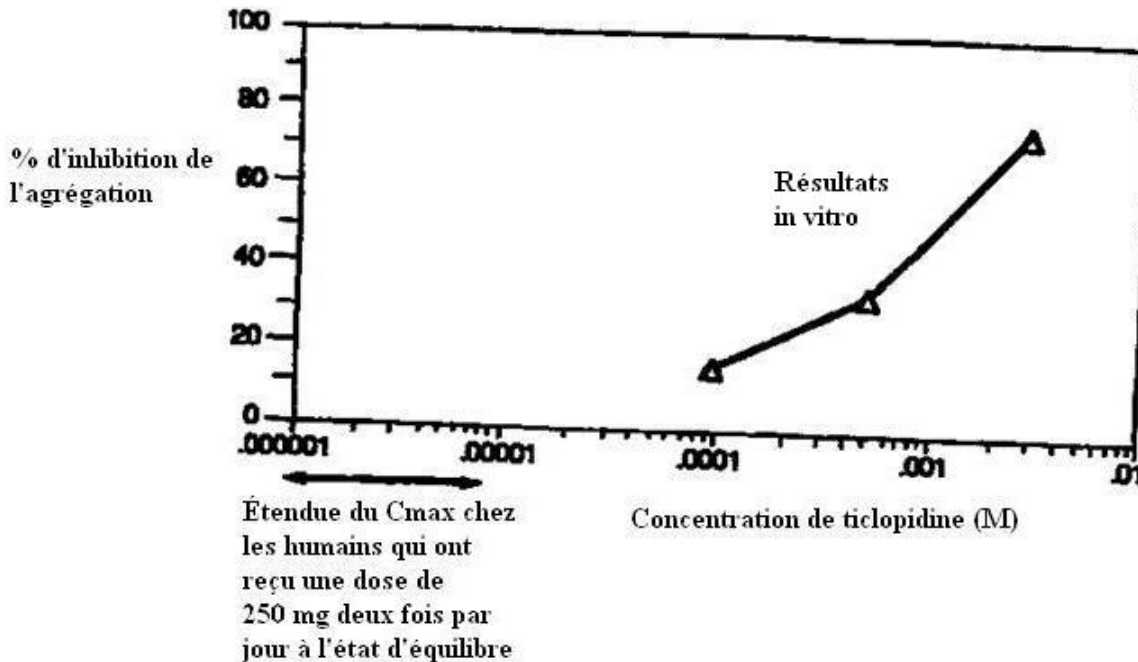
L'administration d'inducteurs de l'agrégation plaquettaire à des animaux intacts entraîne une thrombocytopénie transitoire, voire parfois le décès. L'administration de chlorhydrate de ticlopidine avant celle d'inducteurs a protégé la souris, le rat et le lapin contre la thrombocytopénie ou la mort induites 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 μM .

Figure 1 : Inhibition *in vitro*, induite par l'ADP, de l'agrégation plaquettaire par la ticlopidine dans le plasma humain riche en plaquettes. Le CI_{50} pour cette inhibition est d'environ 1,0 μM , tandis que la concentration maximale de ticlopidine dans le plasma humain à l'état d'équilibre est d'environ 4,8 μM , tel que démontré.



3. Modèles de thrombose

Le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la formation de thrombus dans plusieurs modèles *in vivo* considérés comme dépendants des plaquettes (voir Tableau 2). 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.

Tableau 2 : Chlorhydrate de ticlopidine : Dose à effet minimum (DEM)

Effets *in vivo* : Stimuli des plaquettes et modèles de thrombose

| Espèces | DEM mg/kg | Voie | # de doses | Inducteur | Paramètre ultime |
|---------------|--------------|------|------------|---------------------|--------------------------|
| Souris | < 30 | i.v. | Unique | ADP | Mortalité |
| | < 100 | p.o. | Unique | ADP | Mortalité |
| | 30 | p.o. | Unique | Collagène | Mortalité |
| Rat | < 125 | p.o. | Unique | ADP | Mortalité |
| | ~ 100 | p.o. | Unique | Collagène | Numération plaquettaire |
| | 100 | p.o. | 4 jours | Collagène | Thrombi dans les poumons |
| | 200 | p.o. | 4 jours | Liquoid | Numération plaquettaire |
| | 200 | p.o. | 4 jours | Endotoxine | Numération plaquettaire |
| | ~ 25 | i.v. | Unique | Acide lactique | Embolie pulmonaire |
| | 50 | p.o. | Unique | Acide lactique | Embolie pulmonaire |
| | 3 | p.o. | Unique | Laurate | Gangrène |
| | 10 | p.o. | 7 jours | APN | Survie plaquettaire |
| | 200 | p.o. | 4 jours | Attache | Thrombus |
| | 5 | p.o. | Unique | Shunt AV | Thrombus |
| | < 100 | p.o. | 3 jours | Fil de soie | Thrombus |
| | 150 | p.o. | 3 jours | Ligature veine cave | Thrombus |
| Cochon d'Inde | 100 | p.o. | 3 jours | ADP | Numération plaquettaire |

| Espèces | DEM mg/kg | Voie | # de doses | Inducteur | Paramètre ultime |
|----------------|----------------------|-------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| Lapin | 50 | i.v. | Unique | Laurate | Numération plaquettaire |
| | 200 | p.o. | Unique | Ila/EPI | Thrombi dans les poumons |
| | 100 | p.o. | 5 jours | Shunt en verre | Thrombus |
| Chien | 100 | p.o. | Unique | Dialyseur | Chute de pression |
| | 83 | p.o. | Unique | Électrique | Thrombus |
| | 100 | p.o. | 3 jours avant | Greffes Gore-Tex | Perméabilité des greffons |
| Babouin | 100 | p.o. | 4 jours avant | Domage électrique | Morphologie du thrombus |
| | 25 | p.o. | 3 jours | Shunt AV | Survie plaquettaire |

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

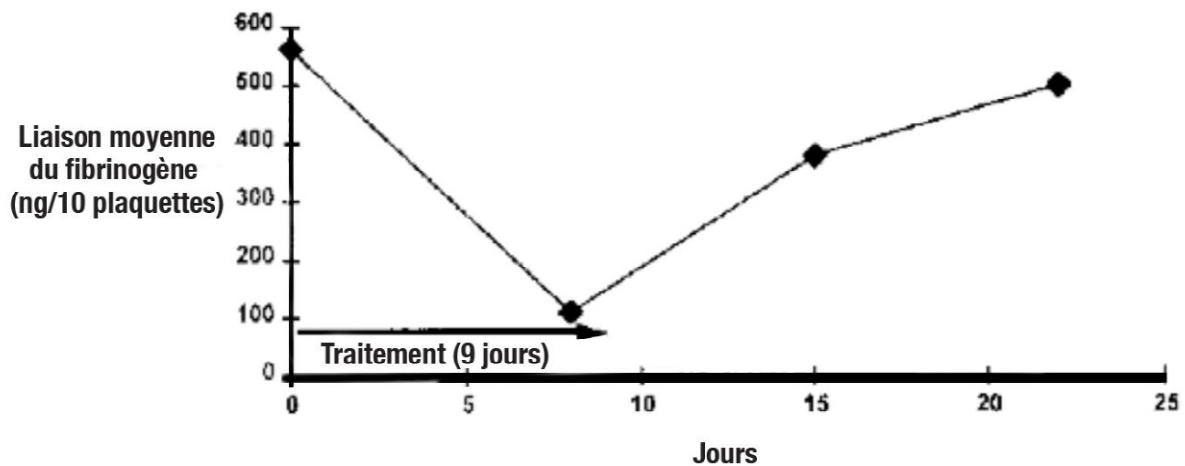
Le chlorhydrate de ticlopidine, à la dose de 200 mg/kg, diminue la viscosité du sang sous diverses contraintes de cisaillement chez le rat. Aux doses de 30 ou 300 mg/kg, il augmente la plasticité des érythrocytes.

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 du chlorhydrate de ticlopidine est unique. En effet, si, comme l'aspirine et les prostaglandines PG₁₂ et PGE₁, 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, il entrave bel et bien cette liaison, produisant une inhibition irréversible pendant toute la durée de vie des plaquettes.

Figure 2 : Inhibition de la liaison du fibrinogène à des plaquettes humaines stimulées par l'ADP chez des volontaires sains.



10. Mécanisme d'action

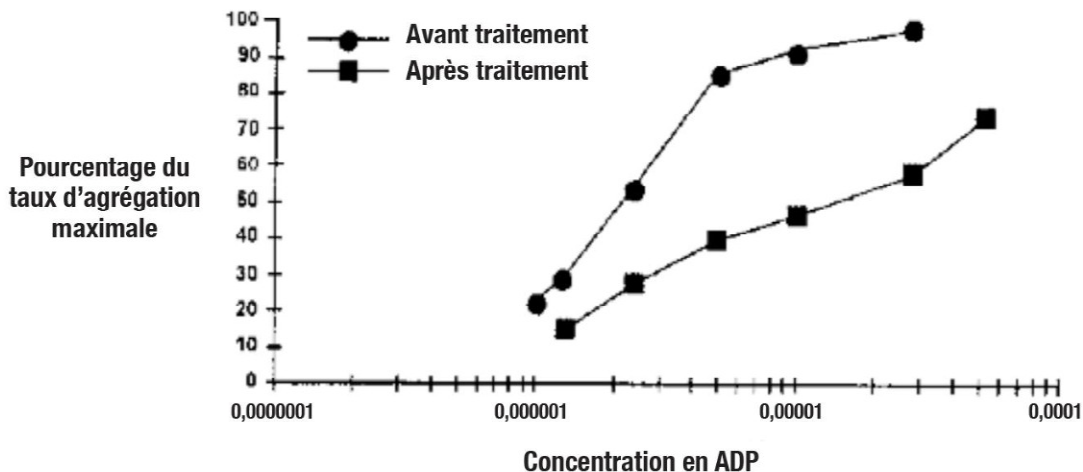
Le mécanisme d'action de la ticlopidine demeure inconnu, mais on sait que cet agent n'inhibe pas la cyclooxygénase.

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. 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 3 : 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 (Tableau 3) :

Tableau 3 : Caractéristiques du mécanisme d'action du chlorhydrate de ticlopidine

| |
|--|
| <i>Il ne s'agit pas d'un inhibiteur de la cyclooxygénase (absence d'inhibition de la formation de PGI₂)</i> |
| <i>Il ne s'agit pas d'un inhibiteur de la phosphodiesterase.</i> |
| <i>Son action ne dépend pas de l'élévation de l'AMPc.</i> |
| <i>Son action ne dépend pas de la synthèse des prostaglandines.</i> |
| <i>Son action sur les plaquettes est irréversible, pendant toute la durée de vie de celles-ci.</i> |
| <i>Aucun métabolite n'a été identifié qui serait directement responsable de l'activité de la ticlopidine.</i> |
| <i>Le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la liaison du fibrinogène aux plaquettes.</i> |
| <i>Certains résultats laissent croire que le chlorhydrate de ticlopidine agit principalement par inhibition de phénomènes dépendants de l'ADP.</i> |

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. Approximativement 40 à 50% des métabolites radioactifs circulants dans le plasma sont liés aux protéines plasmatiques de façon covalente.

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^e 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 de la ticlopidine chez 17 patients atteints de cirrhose avancée. La concentration plasmatique moyenne de la 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 xénogreffe 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 coeur 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 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 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 de la 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. Un résumé de ces études suit :

TOXICITÉ AIGUË:

Espèces : Souris (ddY), 10/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée (période d'observation) : Dose unique (7 jours)

Doses (mg/kg) : 500, 600, 750, 825, 900, 1000 et 1500

Résultats : La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. Horripilation, hypothermie, prostration, et hypopnée ont été observées avant le décès. L'autopsie a révélé un saignement gastrique chez plusieurs des souris mortes.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie orale était de 850 mg/kg, respectivement pour les mâles et les femelles. La dose non létale par voie orale était inférieure à 750 mg/kg pour les mâles et de 500 mg/kg pour les femelles.

Espèces : Souris (souche, sexe inconnus), 20-40/groupe

Voie : Orale (gavage)

Durée (période d'observation) : Dose unique (12 jours)

Doses (mg/kg) : 500, 1000 et 1500

Résultats : La plupart des décès sont survenus dans les 24 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 825 mg/kg. La dose non létale par voie orale était inférieure à 500 mg/kg.

Espèces : Souris (Swiss), 5/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : Dose unique (8 jours)

Doses (mg/kg) : 250, 500, 750, 1000 et 1250

Résultats : La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. Les observations proportionnelles à la dose de 500 mg/kg et plus comprenaient horripilation, prostration, activité réduite, ptose, et démarche anormale. Les principales observations postmortem étaient estomac, intestins et poumons hémorragiques et tissu sous-unguéal congestionné.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 777 mg/kg. La dose non létale par voie orale était de 250 mg/kg.

Espèces : Souris (ddY), 10/sexe

Voie : IV

Durée (période d'observation) : Dose unique (7 jours)

Doses (mg/kg) : 70, 80, 90 et 100

Résultats : Les décès sont survenus dans les 30 minutes. On a noté des convulsions et une dyspnée précédant la mort. L'autopsie a révélé une congestion pulmonaire chez certaines des souris mortes.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie intraveineuse était de 88 mg/kg pour les mâles et de 91 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie intraveineuse était de 70 mg/kg pour les femelles et de moins de 70 mg/kg pour les mâles.

Espèces : Souris (Swiss), 10 femelles

Voie : IV

Durée : Dose unique (8 jours)

Doses (mg/kg) : 25, 50, 75 et 100

Résultats : À 25 mg/kg, les souris exhibaient exophtalmie et suffocation. Aux doses plus élevées, course désordonnée, perte d'équilibre, convulsions cloniques, sauts, et décès par arrêt respiratoire ont été notés.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie intraveineuse chez les souris femelles était de 51 mg/kg. La dose non létale par voie intraveineuse était de 25 mg/kg.

Espèces : Souris (souche, sexe inconnus), 20

Voie : IP

Durée (période d'observation) : Dose unique (12 jours)

Doses (mg/kg) : 100, 200, 300, 400 et 800

Résultats : La plupart des décès sont survenus dans les 72 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie intra-péritonéale (mâles et femelles combinés) était de 225 mg/kg. La dose non létale par voie intra-péritonéal était de 100 mg/kg.

Espèces : Souris (ddY), 10/sexe

Voie : SC

Durée (période d'observation) : Dose unique (7 jours)

Doses (mg/kg) : 800, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 3000, 3200, 3500 et 4000

Résultats : La plupart des décès sont survenus dans les 72 heures. Horripilation et hypopnée ont été observées avant le décès. Une nécrose autour du site d'injection était proéminente chez la plupart des animaux.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie sous-cutanée était de 3270 mg/kg pour les mâles et de 1250 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie sous-cutanée était de 2000 mg/kg pour les mâles et de moins de 800 mg/kg pour les femelles.

Espèces: Rat (Wistar), 10/sexe

Voie: Orale (gavage)

Durée (période d'observation): Single dose (7-day)

Doses (mg/kg): 1440, 1600, 1720, 2080, 2290, 2500, et 3000

Résultats : La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. Avant de mourir, les animaux démontraient : sédation, démarche anormale, horripilation, chromodacryorrhée, larmoiement, jetage nasal sanguinolent, hypopnée, et hypothermie. L'autopsie a révélé un saignement gastrique et intestinal chez les rats morts.

Conclusions: La valeur de la DL₅₀ par voie orale était de 1780 mg/kg pour les mâles et de 1800 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie orale était de 1440 mg/kg.

Espèces : Rat (souche inconnue), 10-20/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée (période d'observation) : Dose unique (12 jours)

Doses (mg/kg) : 1000, 1500, 2000 et 3000

Résultats : La plupart des décès sont survenus dans les 48 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 1500 mg/kg. La dose non létale par voie orale était inférieure à 1000 mg/kg pour les mâles et de 1000 mg/kg pour les femelles.

Espèces : Rat (Sprague-Dawley), 5/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée (période d'observation) : Dose unique (8 jours)

Doses (mg/kg) : 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 et 5000

Résultats : Les changements cliniques comprenaient : régurgitation, activité réduite, horripilation, ptose, hypopnée, larmolement sanguinolent et ataxie. Les principales observations à l'autopsie étaient estomac distendue et hémorragie au niveau de l'estomac et des poumons.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie orale (mâles et femelles combinés) était de 1938 mg/kg. La dose non létale par voie orale était de 1500 mg/kg.

Espèces : Rat (Wistar), 10/sexe

Voie : IV

Durée (période d'observation) : Dose unique (7 jours)

Doses (mg/kg) : 60, 65, 70, 75, 80 et 100

Résultats : Les décès sont survenus dans les 30 minutes. Précédant la mort, on a observé des convulsions toniques et une dyspnée. L'autopsie a révélé une congestion pulmonaire chez certains des rats morts.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie intraveineuse était de 70 mg/kg pour les mâles et de 79 mg/kg pour les femelles. La dose non létale par voie intraveineuse était inférieure à 60 mg/kg pour les mâles et de 60 mg/kg pour les femelles.

Espèces : Rat (Wistar), 10 mâles

Voie : IV

Durée (période d'observation) : Dose unique (3 jours)

Doses (mg/kg) : 40, 50, 55, 60 et 75

Résultats : Les changements cliniques étaient : excitation, activité réduite, prostration, décubitus latéral et convulsions.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie intraveineuse chez les rats mâles était de 55 mg/kg. La dose non létale par voie intraveineuse était de 40 mg/kg chez les mâles.

Espèces : Rat (souche inconnu), 10/sexe

Voie : IP

Durée (période d'observation) : Dose unique (12 jours)

Doses (mg/kg) : 100, 200, 400 et 800

Résultats : Les décès sont survenus dans les 24 heures. On n'a révélé aucune observation particulière au niveau des organes principaux lors de l'autopsie.

Conclusions : La valeur de la DL₅₀ par voie intra-péritonéale (mâles et femelles combinés) était de 500 mg/kg. La dose non létale par voie intra-péritonéal était de 200 mg/kg.

Espèces : Rat (Wistar), 10/sexe

Voie : SC

Durée (période d'observation) : Dose unique (7 jours)

Dose (mg/kg) : 5000

Résultats: Les animaux montraient : horripilation, jetage nasal, faiblesse et nécrose au site d'injection.

Conclusions: La dose non létale par voie sous-cutanée pour les mâles et les femelles était supérieure à 5000 mg/kg.

Espèces : Babouin (*Papio cynocephalus*), 1/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : Dose unique (14 jours)

Doses (mg/kg) : 1500, 3000 et 6000

Résultats : Des vomissements sont survenus chez tous les animaux dans les 30 minutes suivant l'administration. D'autres changements cliniques étaient : salivation, diarrhée et coloration jaune dans l'urine.

Conclusions : La dose non létale par voie orale chez les babouins était supérieure à 6000 mg/kg.

Espèces : Babouin (*Papio cynocephalus*), 2/sexe

Voie : IP

Durée (période d'observation) : Dose unique (14 jours)

Doses (mg/kg) : 500 et 1000

Résultats : Les changements cliniques incluent : coloration jaune dans l'urine, prostration, vomissements, tremblements, incoordination, salivation, torpeur, convulsions cloniques et hyperexcitabilité. Les décès sont survenus dans les 24 heures. L'autopsie a révélé une accumulation de sérosité dans la cavité péritonéale et une congestion des poumons, du foie, des reins et du tube digestif.

Conclusions : La valeur de la DL_{50} par voie intra-péritonéale était estimée entre 500 mg/kg et 1000 mg/kg. La dose non létale par voie intra-péritonéale était inférieure à 500 mg/kg pour les mâles et de 500 mg/kg pour les femelles.

TOXICITÉ SUBCHRONIQUE:

Espèces : Rat (Sprague-Dawley), 10/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : 4 semaines (6 jours/semaine)

Doses (mg/kg) : 0, 40, 150 et 600

Résultats : Les principaux changements qui se sont manifestés à 600 mg/kg étaient:

- Salivation, larmolement, jetage nasal sanguinolent, absence du comportement de pelotonnement (huddling), sédation, et incontinence urinaire.
- Réduction du poids corporel et diminution de la consommation d'eau et d'aliments.
- Réduction du nombre de globules rouges, d'hémoglobines, d'hématocrites, et numération plaquettaire
- Augmentations du cholestérol sérique et du taux des protéines totales.
- Diminutions du sodium, du potassium et du pH urinaires
- Augmentation du poids du foie, des reins et des surrénales et réduction du poids du thymus.
- Dépôt d'hémosidérine dans la rate, hypertrophie centrolobulaire avec matériel éosinophile dans les hépatocytes, gouttelettes acidophiles dans les cellules tubulaires proximales et une légère diminution des thymocytes dans le cortex thymique.

Conclusions : L'administration par voie orale de 600 mg/kg/jour pendant un mois était toxique pour le rat tandis que les doses de 150 mg/kg/jour étaient non toxiques.

Espèces : Rat (Sprague-Dawley), 15/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : 4 semaines et périodes de récupération de 2 et 4 semaines pour 5/sexe

Doses (mg/kg) : 0 et 600

Résultats : Chez les rats sacrifiés à la fin du premier mois de traitement, les observations à 600 mg/kg/jour étaient essentiellement les mêmes que ceux de l'étude de toxicité précédente d'un mois (AT 2419).

Chez les rats traités évalués à 2 et 4 semaines après le traitement, les changements, sauf pour le dépôt d'hémossidérine dans la rate, étaient réversibles.

Conclusions : Les changements observés chez le rat à la suite de l'administration orale continue de 600 mg/kg/jour étaient essentiellement réversibles après l'arrêt du traitement.

Espèces : Rat (Sprague-Dawley), 5-10/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : 4 semaines

Doses (mg/kg) : 0 et 1000

Résultats : Les changements cliniques incluaient : salivation, larmoiement, jetage nasal sanguinolent, absence du comportement de pelotonnement (huddling), sédation, et incontinence urinaire, hypothermie, et dépression respiratoire. Huit des 10 mâles et 8 des 10 femelles ayant reçu 1000 mg/kg/jour sont mort en 1 semaine. Chez les animaux survivants, les changements cliniques pathologiques et histopathologiques étaient semblables à ceux des rats ayant reçu 600 mg/kg/jour pour 1 mois (AT 2419).

Conclusions : Des doses quotidiennes de 1000 mg/kg entraînaient, en 1 semaine, des létalités chez le rat.

Espèces : Rat (Sprague-Dawley), 3 mâles

Voie : Orale (gavage)

Durée : 2 semaines

Doses (mg/kg) : 0 et 600

Résultats : Une légère microscopie du foie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires associée de matériel éosinophilique dans les hépatocytes. La microscopie par électrons a révélé une prolifération marquée du réticulum endoplasmique lisse dans les hépatocytes.

Conclusions : Le matériel éosinophilique homogène dans les hépatocytes observé chez les rats traités par la ticlopidine était caractérisé en tant que prolifération du réticulum endoplasmique lisse.

Espèces : Rat (Wistar), 15/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : 6 semaines 5 jours/semaine avec un période de récupération de 2 semaines pour 5/sexe

Doses (mg/kg) : 0, 50 et 200

Résultats : Chez les femelles à fortes doses, une légère hausse du cholestérol sanguin et une baisse des triglycérides hépatiques étaient présents. Les poids du foie et des surrénales étaient élevés chez les rats traités. On n'a révélé aucune altération histopathologique attribuable au traitement.

Conclusions : Des doses quotidiennes par voie orale de 50 mg/kg/jour pendant 6 semaines étaient non toxiques pour le rat, tandis qu'une dose de 200 mg/kg était légèrement toxique.

Espèces : Chien, 2 mâles

Voie : Orale (capsules de gélatine dure)

Durée : Augmentation graduelle de la dose (3 semaines)

Doses (mg/kg) : 0, 25, 50 et 100 (pendant 5 jours chacune)

Résultats : On n'a révélé aucun changement de l'état clinique, de l'ECG, de l'hématologie et de la chimie du sang attribuable au traitement.

Conclusions : Des doses quotidiennes par voie orale allant jusqu'à et incluant 100 mg/kg pour 5 jours étaient non toxiques pour le chien.

TOXICITÉ CHRONIQUE:

Espèces : Rat (Sprague-Dawley), 15/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : 6 mois 6 jours/sem., avec sacrifice intérimaire après 3 mois pour 4-5/sexe/groupe

Doses (mg/kg) : 0, 10, 30, 100 et 300

Résultats : À 30 mg/kg, on a observé une légère salivation et une urine jaune.

Aux plus fortes doses, les principales observations étaient :

- Salivation, absence de toilettage, incontinence urinaire et urine jaune.
- Diminution du gain pondéral et consommation accrue d'eau.
- Anémie légère
- Augmentation des taux sanguins de cholestérol, de protéine totale et de phosphore et diminutions des taux de glycémie, d'ASAT et de GPT.
- Augmentations du volume, du sodium, du potassium, du chlorure et des protéines urinaires.
- Augmentation du poids du foie.
- Hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires avec matériel éosinophilique dans les hépatocytes, et présence de granules éosinophiliques/pigments bruns-doré dans l'épithélium tubulaire et cylindres urinaires dans les reins.

Conclusions : Chez les rats ayant reçu de la ticlopidine par voie orale pendant 6 mois, la dose non toxique était de 30 mg/kg/jour et la dose toxique était de 100 mg/kg/jour.

Espèces : Rat (Sprague-Dawley), 35/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : 18 mois, avec sacrifice intérimaire après 6 mois

Doses(mg/kg) : 0, 30, 100 et 300

Résultats : Aux doses de 100 et/ou 300 mg/kg/jour, les principaux changements étaient :

- Salivation, diminution du toilettage, aversion à la manipulation, réductions de gain pondéral et de consommation d'aliments, augmentation de la consommation d'eau et taux de mortalité plus élevé.

- Augmentations des taux sériques de cholestérol, protéines totales et de phosphatase alcaline, et réduction de la glycémie.
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire.
- Augmentation du poids du foie, et hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires avec matériel éosinophilique dans les hépatocytes (prolifération du réticulum endoplasmique lisse).
- L'étendue des changements hépatiques étaient semblables dans les animaux sacrifiés à 6 et à 18 mois.
- Les changements hépatiques étaient réversibles chez les rats après une période de rétablissement de 5 semaines suite à un traitement de 6 mois.

Conclusions : Chez les rats ayant reçu de la ticlopidine par voie orale pendant 18 mois, la dose non toxique était de 30 mg/kg/jour et la dose toxique était de 100 mg/kg/jour.

Espèces : Babouin (*Papio cynocephalus*), 5/sexe

Voie : Orale (gavage)

Durée : 12 mois, avec sacrifice intérimaire après 6 mois

Doses (mg/kg) : 0, 30, 75 et 125 (187,5 jusqu'à la 4^e sem., puis 125 par la suite)

Résultats : Aux doses de 75 mg/kg/jour et plus, les principaux changements étaient :

- Salivation, vomissements, urine de couleur jaune verdâtre, toux, inappétence, inactivité, et diminution du gain pondéral.
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire.
- Augmentation du poids du foie, des reins, et des surrénales.
- Taux élevés de protéines hépatiques du cytochrome P-450 et des protéines microsomales.
- Distension des sinusoides hépatiques dans les médullosurrénales.

Conclusions : Chez les babouins ayant reçu de la ticlopidine par voie orale pendant au moins 12 mois, la dose non toxique était de 30 mg/kg/jour et la dose toxique était de 75 mg/kg/jour.

CANCÉROGÉNÉCITÉ

Espèces: Souris (C5781/10J)

Groupe témoin: 156/sexe pendant 18 mois, 28/sexe pour le sacrifice intérimaire

Groupe traité: 52/sexe pendant 18 mois, 28/sexe pour le sacrifice intérimaire

Voie: Orale (dans les aliments)

Durée : 18 mois

Doses (mg/kg): 0, 25, 135 et 275

Résultats: Les poids corporels des mâles ayant reçu de fortes doses étaient inférieurs aux témoins. Le poids du foie était élevé chez les animaux aux doses moyennes à fortes. Des changements non-néoplasiques histologiques étaient présents dans le foie (hypertrophie des hépatocytes péri acineuses) et dans le rein (incidence accrue de tubules remplis de protéines ainsi que calculs rénaux et pelviens) des animaux traités avec les doses moyennes et/ou fortes. On n'a décelé aucune évidence de néoplasie attribuable au composé à l'étude.

Conclusions: L'administration du chlorhydrate de ticlopidine à des doses de 25, 135 et 275 mg/kg de poids corporel par jour dans les aliments pendant 18 mois n'était pas cancérigène chez la souris.

Espèces: Rat (Sprague-Dawley)

Groupe témoin: 150/sexe pendant 24 mois, 35/sexe pour le sacrifice intérimaire

Groupe traité: 50/sexe pendant 24 mois, 35/sexe pour le sacrifice intérimaire

Voie: Orale (dans les aliments)

Durée: 24 mois

Doses (mg/kg): 0, 10, 30 et 100

Résultats: Les poids corporels et la consommation d'aliments étaient réduits chez les animaux recevant de fortes doses par rapport aux témoins. Aucune différence de la distribution de la survie n'a été notée chez les mâles, tandis que chez les femelles, il y avait évidence de survie accrue avec l'augmentation de la dose. Des changements non néoplasiques histologiques étaient présents dans le foie des animaux recevant des doses moyennes et/ou de fortes doses, y compris une hypertrophie des hépatocytes et une vacuolisation des hépatocytes. Il n'y avait aucune évidence de néoplasie attribuable au composé à l'étude.

Conclusions: L'administration du chlorhydrate de ticlopidine à des doses de 10, 30, et 100 mg/kg de poids corporel par jour dans les aliments pendant 24 mois n'était pas cancérigène chez le rat.

ÉTUDES DE TOXICITÉ SPÉCIALE

Antigénicité :

Espèces: Cobaye (4-10 femelles)

Voie: Orale/SC

Anaphylaxie systémique, anaphylaxie cutanée passive (ACP)

Résultats: On n'a décelé aucun symptôme d'anaphylaxie systémique ni aucun signe de réaction d'ACP.

Conclusions: Le chlorhydrate de ticlopidine n'a pas provoqué d'activité de sensibilisation lors de tests d'anaphylaxie systémique et d'ACP chez les cobayes.

Myélotoxicité :

Espèces: Souris (C3H), 4 mâles

Voie: Orale (gavage)

Durée: 5 jours

Doses (mg/kg): 75, 150 et 300

Résultats: La ticlopidine n'a pas induit de réduction ni dans le nombre de cellules de moelle osseuse ou dans les cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse.

Conclusions: La ticlopidine n'était pas toxique pour les cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse chez les souris.

Hématotoxicité :

Espèces: Babouin (*Papio papio*), 3/sexe

Voie: Orale (gavage)

Durée: Les survivants de 8-75 jours ont été autopsiés entre les jours de l'étude 94 et 99

| | |
|----------------------|---------------------------------|
| <i>Dose (mg/kg):</i> | 0 (véhicule) |
| | Ticlopidine: 200 (jours 1 à 75) |
| | 400/300 (jours 1 à 17) |
| | PCR 3787: 200 (jours 1 à 75) |
| | 400/300 (jours 1 à 33) |
| | 3 x 150 (jours 75 à 80) |

Résultats:

Les mortalités avec la ticlopidine étaient:

4 sur 6 à 200 mg/kg entre les jours 18 et 23

6 sur 6 à 400/300 mg/kg entre les jours 5 et 17

Une réticulopénie était présente chez tous les animaux retrouvés morts ou sacrifiés.

Avec le PCR 3787 :

aucun décès n'est survenu à 200 ou 3 x 150 mg/kg

2 sur 6 sont morts à 400/300 mg/kg entre les jours 28 et 30

On a observé des changements hématologiques à la dose 400/300 mg/kg.

Conclusions: Aucun changement significatif sur le plan hématologique ou sur le plan de la moelle osseuse n'était évident chez le babouin avec la dose quotidienne orale de 200 mg/kg de ticlopidine (dose létale) ou de PCR 3787. La mortalité et des changements hématologiques étaient présents à 400/300 mg/kg de PCR 3787.

Hématotoxicité :

Espèces: Babouin (*Papio papio*), 2/sexe (témoin), 8/sexe (ticlopidine)

Voie: Orale (gavage)

Durée: 18 jours

Doses (mg/kg): 0 (vehicule) et 125

Résultats: Quatre femelles ayant reçu de la ticlopidine sont mortes ou ont été sacrifiées parce que leur état clinique l'imposait et 1 mâle est mort d'une maladie intercurrente. Les évaluations hématologiques et de la moelle osseuse présentaient une légère anémie passagère, une réticulopénie, et une neutropénie, une hétérophagie accrue des cellules hématopoïétiques et une hétérogénéité de granules dans les leucocytes éosinophiliques. Une légère involution thymique et une légère néphropathie ont également été notées.

Conclusions: Les doses quotidiennes de 125 mg/kg de ticlopidine par voie orale étaient fortement toxiques pour le babouin. On a observé de légers changements en hématologie et en moelle osseuse à la dose toxique.

Hématotoxicité:

Espèces: Babouin (*Papio papio*), 1/sexe

Voie: Orale (gavage)

Durée: 32 jours

Doses (mg/kg): 0 (vehicule)

Ticlopidine: 30, 75 et 125

Chloramphénicol (par voie I.M.): 30, 75 et 125

Thiamphénicol: 30, 75 et 125

Résultats: La mortalité est survenue à 125 mg/kg de ticlopidine ou de thiamphénicol. Les animaux ayant reçu de la ticlopidine ont présenté une légère anémie tandis qu'une thrombopénie et/ou une anémie ont été observées chez les animaux ayant reçu du thiamphénicol ou du chloramphénicol. Dans la moelle osseuse, on a observé des zones de cytolysse et de myélocytes vacuolisées avec tous les composés à l'étude, ainsi qu'une macrophagocytose des érythroblastes et des granules et lipides anormaux dans les leucocytes éosinophiliques avec la ticlopidine à 125 mg/kg/jour.

Conclusions: Les doses quotidiennes de 125 mg de ticlopidine par voie orale étaient fortement toxiques pour le babouin. On a observé de légers changements en hématologie et en moelle osseuse à la dose toxique de ticlopidine. Des changements semblables se sont également manifestés avec le thiamphénicol et le chloramphénicol.

Effets sur les muqueuses gastriques:

Espèces: Rat (*Sprague-Dawley*), 35-39 mâles

Voie: Orale (gavage)

Durée: 2, 5 et 10 jours

Doses (mg/kg): 100, 200 et 400

Résultats: Après 2 jours de traitement, les rats traités par la ticlopidine présentaient des lésions moins graves et un indice d'ulcère plus faible que les animaux dans le groupe de phénylbutazone (100 mg/kg/jour).

Après 5 et 10 jours de traitement, les résultats des rats traités par la ticlopidine étaient très semblables ou ressemblants aux résultats obtenus chez les animaux témoins.

Conclusions: Chez les rats, la ticlopidine était beaucoup mieux tolérée par les muqueuses gastriques que la phénylbutazone.

Tolérance gastrique et hépatique:

Espèces: Rat (Wistar), 5/sexe

Voie: Orale (gavage)

Durée: 4 jours

Doses (mg/kg): 0, 100 et 400

Résultats: À 100 mg/kg/jour, le taux de cholestérol sanguin était élevé. À 400 mg/kg/jour, les changements étaient : élévation du taux de cholestérol sanguin, élévations du taux de SGPT, augmentation du poids du foie, diminution du poids du thymus et une incidence accrue de stéatose hépatique.

Conclusions: Chez les rats à jeun recevant de la ticlopidine par voie orale pendant 4 jours, on a noté une élévation du taux de cholestérol sanguin à 100 mg/kg/jour, tandis qu'à 400 mg/kg/jour, on a observé une élévation des taux de cholestérol sanguin et du SGPT, augmentation de poids du foie et stéatose hépatique probable.

Effets sur le foie du rat:

Espèces: Rat (souche Alderly Park), 6 mâles

Voie: Orale (gavage)

Durée: 3 et 18 jours

Doses (mg/kg): 0, 20 et 100

Résultats: Le phénobarbitone (20 et 100 mg/kg/jour) servait de contrôle positif. Les principales observations étaient réduction de la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital, augmentations du cytochrome P-450 et du b5, et changements des hépatocytes centrolobulaires.

Conclusions: Les effets hépatiques de la ticlopidine chez le rat représentent un effet pharmacologique semblable au phénobarbitone et non une hépatotoxicité.

Toxicité du produit de décomposition:

Espèces: Rat (Sprague-Dawley), 6/sexe

Voie: Orale (gavage)

Durée: 2 semaines

Doses (mg/kg): DE-4160B: 50, 200 et 800

DE-4160: 800

Résultats: Aucun effet indésirable avec le DE-41608 à 50 et 200 mg/kg/jour. À 800 mg/kg/jour, le profil de toxicité du DE- 41608 était semblable à celui du DE-4160 (ticlopidine). Les deux composés ont causé des fatalités.

Conclusions: Le produit de décomposition de la ticlopidine à (DE- 41608) était non toxique pour le rat aux doses par voie orale de 50 et de 200 mg/kg/jour pour 2 semaines. Autant le DE-4160 que le DE-41608 entraînait le décès à raison de 800 mg/kg/jour chez le rat.

FERTILITÉ ET REPRODUCTION:

Espèces: Rat (Sprague-Dawley), 30/sexe

Voie: Orale (gavage)

Durée: Reproduction mâle et femelle

Doses (mg/kg): 0, 20, 80 et 320

Résultats: Les performances d'accouplement et le taux de conception étaient comparables. Les groupes traités ont présenté une augmentation du poids foetal et du degré d'ossification. Les foetus ne présentaient aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.

Conclusions: À des doses aussi élevées que 320 mg/kg/jour, on n'a observé aucun effet indésirable de la capacité reproductrice des rats mâles et femelles et on n'a décelé aucun signe de tératogénèse.

Espèces: Rat (Sprague-Dawley), 30/sexe

Voie: Orale (gavage)

Durée: Reproduction mâle et femelle

Doses (mg/kg): 0, 50, 100 et 400

Résultats: À 400 mg/kg/jour, les observations étaient : augmentations des résorptions, diminution des portées et réduction de survie des ratons F1 et du poids corporel. On n'a observé aucun effet indésirable sur la performance reproductrice de la progéniture F1.

Conclusions: À des doses de 50, 100, et 400 mg/kg/jour, on n'a noté aucun effet indésirable sur la performance reproductrice des rats mâles ou femelles. À 400 mg/kg/jour, on a constaté une embryotoxique, mais il n'y avait aucun effet indésirable sur la performance reproductrice de la progéniture.

TÉRATOLOGIE:

Espèces: Souris (OF1), 29-45 femelles

Voie: Orale (gavage)

Durée: Tératologie

Doses (mg/kg): 0, 50, 100 et 200

Résultats: À 200 mg/kg/jour, une portée réduite et une augmentation des résorptions ont été observées. Les foetus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.

Conclusions: L'administration orale de 50, 100, et 200 mg/kg/jour pendant l'organogénèse ne s'est pas révélée tératogène chez la souris. On a observé une toxicité maternelle/embryotoxique à 200 mg/kg/jour.

Espèces: Rat (Sprague-Dawley), 32-35 femelles

Voie: Orale (gavage)

Durée: Tératologie et reproduction des femelles

Doses (mg/kg): 0, 20, 90 et 400

Résultats: À 400 mg/kg/jour, une augmentation des résorptions et une diminution du poids foetal ont été observées. Les foetus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement. On n'a noté aucun effet indésirable sur le plan de la parturition ni sur la fertilité de la progéniture.

Conclusions: Aux doses de 20, 90, et 400 mg/kg/jour par voie orale, on n'a décelé aucun signe de tératogénèse et aucun effet indésirable sur la fertilité de la progéniture. Une toxicité maternelle/embryotoxique était présente à 400 mg/kg/jour.

Espèces: Rat (Sprague-Dawley), 23-25 femelles

Voie: Orale (gavage)

Durée: Tératologie

Doses (mg/kg): 0, 50, 140 et 400

Résultats: Le poids foetal était réduit à 400 mg/kg/jour. Les foetus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.

Conclusions: L'administration par voie orale de 50, 140 et 400 mg/kg/jour pendant l'organogénèse n'était pas tératogène chez le rat. La toxicité maternelle est survenue à 400 mg/kg/jour.

Espèces: Lapin (Blanc Japonais), 15 femelles

Voie: Orale (gavage)

Durée: Tératologie

Doses (mg/kg): 0, 50, 100 et 200

Résultats: À 100 et 200 mg/kg/jour, on a observé une réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire. Les foetus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.

Conclusions: L'administration par voie orale de 50, 100, and 200 mg/kg/jour pendant l'organogénèse n'était pas tératogène chez le lapin. La toxicité maternelle est survenue à 100 et 200 mg/kg/jour.

Espèces: Lapin (Blancs de la Nouvelle Zélande), 13-14 femelles

Voie: Orale (gavage)

Durée: Tératologie

Doses (mg/kg): 0, 50, 100 et 200

Résultats: À 200 mg/kg/jour, on a observé une anorexie et une réduction du gain de poids. Les foetus n'ont présenté aucun changement externe, squelettique et viscéral attribuable au traitement.

Conclusions: L'administration par voie orale de 50, 100, and 200 mg/kg/ jour pendant l'organogénèse n'était pas tératogène chez le lapin. La toxicité maternelle est survenue à 200 mg/kg/jour.

REPRODUCTION PÉRINATALE ET POSTNATALE:

Espèces: Rat (Sprague-Dawley), 22 femelles

Voie: Orale (gavage)

Durée: Reproduction Périnatale/Postnatale

Doses (mg/kg): 0, 50, 100 et 400

Résultats: À 400 mg/kg/jour, les principaux changements étaient : réduction du gain pondéral chez les mères, mortalité probable (7 des 22 mères sont mortes), nombre accru de ratons mort-nés et diminution de portée, de viabilité des ratons et du poids des ratons.

Conclusions: L'administration par voie orale de 50 et 100 mg/kg/jour pendant la période périnatale et postnatale n'a eu aucun effet indésirable chez les rats. À 400 mg/kg/jour, la ticlopidine était toxique pour les mères et accompagnée de réduction de la survie et du poids des ratons.

Espèces: Rat (Sprague-Dawley), 23-26 femelles

Voie: Orale (gavage)

Durée Reproduction Périnatale/Postnatale

Doses (mg/kg): 0, 20, 90, 190 et 400

Résultats: À 400 mg/kg/jour, les principaux changements étaient : réduction du gain pondéral chez les mères, légère augmentation de la période de gestation, diminution de la portée vivante, augmentation du nombre de ratons mort-nés et diminution de la survie postnatale et du poids des ratons. On n'a observé aucun effet indésirable sur les tests de développement/comportement postnatal ni sur la capacité reproductrice de la progéniture.

Conclusions: L'administration par voie orale de 20, 90, et 190 mg/kg/jour pendant la période périnatale et postnatale n'a eu aucun effet indésirable chez les rats. À 400 mg/kg/jour, la ticlopidine était toxique pour les mères et accompagnée de réduction de la survie et du poids des ratons.

GÉNOTOXICITÉ:

Espèces: *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation), *Escherichia coli* (avec ou sans activation), et fibroblastes de poumon de hamster chinois (cellule D-6)

Résultats: Les essais *in vitro* étaient tous négatifs.

Conclusions: Aucune activité mutagène dans *B. subtilis*, *S. typhimurium* (avec ou sans activation), *E. coli* (avec ou sans activation), et cultures de cellules de hamster chinois.

Espèces: *Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation)

Résultats: Les essais *in vitro* étaient tous négatifs.

Conclusions: Aucune activité mutagène dans *S. typhimurium* (avec ou sans activation).

Espèces: *Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation)

Essai de réparation de l'ADN - L'hépatocyte foetal de rat en culture primaire

Résultats: Les essais *in vitro* étaient tous négatifs.

Conclusions: Aucune activité mutagène dans *S. typhimurium* (avec ou sans activation), et l'hépatocyte en culture primaire.

Espèces: *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* (avec ou sans activation)

Résultats: Les essais *in vitro* étaient tous négatifs.

Conclusions: Aucune activité mutagène dans *S. typhimurium* et *E. coli* (avec ou sans activation).

Espèces: *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* (avec ou sans activation): métabolite N-oxyde

Résultats: Les essais *in vitro* étaient tous négatifs.

Conclusions: Aucune activité mutagène avec le métabolite N-oxyde dans *S. typhimurium* et *E. coli* (avec ou sans activation).

Espèces: Souris (C57/CBA)

Voie: I.P.

Durée: 5 jours

Doses (mg/kg): 17.5, 37.5, 75 et 150

Résultats: Aucune augmentation significative de la fréquence de spermatozoïdes anormaux.

Conclusions: Aucune activité mutagène dans un essai *in vivo* qui évaluait la morphologie des spermatozoïdes chez la souris.

Espèces: Hamster chinois (*Cricetulus griseus*)

Voie: Orale (gavage)

Durée: Une ou deux doses par jour

Doses (mg/kg): 137,5 et 275

Résultats: Aucune augmentation, ni en quantité d'échanges de chromatides soeurs ou en anomalies de chromosomes structurales.

Conclusions: Aucune activité mutagène dans un essai *in vivo* qui évaluait l'échange des chromatides soeurs et les anomalies chromosomiques dans la moelle osseuse des hamsters chinois.

RÉFÉRENCES

1. Akashi A, Hashisume T, Tanaka M, Naka S, Hirohashi M, Kassai Y, Sakurai T, Watanabe K, Tsubokawa M, and Kasahara A. Pharmacological studies on ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor Part II: General pharmacological properties. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1980; 30 (I), Nr 3: 415-19.
2. Barnett MD, Kirkwood CF. Ticlopidine: A New Stroke Preventive. *Hospital Therapy* 1990; 15: 458-64.
3. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AGG, and the CATS Group. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in Thromboembolic Stroke. *The Lancet*, 3 June 1989; No.8649: 338-343.
4. Hardisty RM, Powling MJ, Nokes TJC. The Action of Ticlopidine on Human Platelets. Studies on Aggregation, Secretion, Calcium Mobilization and Membrane Glycoproteins. *Thromb Haemost* 1990; 64: 150-5.
5. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A Randomized Trial comparing Ticlopidine Hydrochloride with Aspirin for the Prevention of Stroke in High-Risk Patients. *NEJM* 1989; V.321 (8): 501-507.
6. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine: An Updated Review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Platelet- Dependent Disorders. *Drugs* 40(2): 238-259, 1990.
7. O'Brien JR, Etherington MD, Shuttleworth RD. Ticlopidine. An Antiplatelet Drug: Effects on Human Volunteers. *Thromb Res* 1978; V.13 (2): 245-254.
8. Shah J, Fratis A, Ellis D, Murakami S, and Teitelbaum P. Effect of Food and Antacid on Absorption of Orally Administered Ticlopidine Hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 733-736.

9. Thebault J, Blatrix C, Blanchard J, Panak E. The Interactions of Ticlopidine and Aspirin in Normal Subjects. *J Int Med Res* 1977; 5: 405-411.
10. Thebault J, Blatrix C, Blanchard J, Panak E. Effect of Ticlopidine Treatment on Liver Metabolizing Enzymes in Man. *Br J Clin Pharmac* 1980; 10: 311-313.
11. Monographie de produit - TICLID, Hoffmann-La Roche Ltée, 25 février 2003