

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ticlopidine Teva 250 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de chlorhydrate de ticlopidine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés
Blanc, blanc cassé, légèrement convexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dans la prophylaxie des infarctus cérébraux chez les patients venant de connaître un accès ischémique transitoire cérébral (AIT) responsable d'un déficit neurologique réversible, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'AIT (prophylaxie secondaire). Ces indications ne sont valables que chez les patients qui ne tolèrent pas le traitement par acide acétylsalicylique.

Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les patients hémodialysés présentant des complications secondaires à la mise en place d'un shunt, dans les cas d'intolérance aux préparations contenant de l'acide acétylsalicylique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie adulte habituelle dans les indications considérées est de 1 comprimé pelliculé de Ticlopidine Teva deux fois par jour (soit l'équivalent de 250 mg de chlorhydrate de ticlopidine deux fois par jour).

Il ne faut pas dépasser une dose quotidienne de 500 mg de chlorhydrate de ticlopidine.

La durée du traitement est à déterminer en fonction du tableau clinique. Un traitement prolongé est généralement indiqué.

Populations particulières

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, la ticlopidine doit être utilisée avec une particulière prudence.

Population pédiatrique

En raison du manque d'expérience au cours des études cliniques, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Pour éviter ou diminuer les éventuels effets gastro-intestinaux indésirables de type nausées et diarrhée, la quantité quotidienne doit de toute façon être répartie en deux doses maximum, à prendre au cours des deux repas principaux (au milieu de ceux-ci).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Diathèse hémorragique
- Lésions organiques associées à un risque hémorragique, p. ex. ulcère gastroduodéal actif ou accident vasculaire cérébral hémorragique en phase aiguë
- Maladie sanguine associée à un allongement du temps de saignement
- Antécédents d'anomalies de la formule sanguine telles qu'une leucopénie, une thrombocytopénie ou une agranulocytose

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est indispensable de se conformer strictement aux indications et contre-indications, ainsi qu'aux mises en garde et précautions d'emploi.

Des effets indésirables hématologiques et hémorragiques peuvent survenir. Une agranulocytose, une pancytopenie et de rares cas de leucémie ont été rapportés pendant l'expérience acquise après la commercialisation du médicament.

Des effets indésirables hématologiques et hémorragiques sévères et parfois fatals (voir rubrique 4.8) peuvent survenir, particulièrement en cas de :

- surveillance inadéquate, diagnostic tardif et mesures thérapeutiques inadéquates pour le traitement des effets indésirables
- administration concomitante d'anticoagulants ou d'agents antiplaquettaires tels que l'aspirine et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir rubrique 4.5). Néanmoins, en cas de mise en place d'un STENT, associer la ticlopidine à l'aspirine (100 à 325 mg par jour) pendant environ un mois après la mise en place.

Surveillance hématologique

Déterminer les numérations sanguines, avec numération différentielle et numération des plaquettes sanguines, au début du traitement puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de la thérapie, afin de s'assurer de détecter au plus vite toute anomalie de la formule sanguine, ainsi que dans les 15 jours suivant l'arrêt du traitement par ticlopidine si le traitement est interrompu au cours des trois premiers mois de la thérapie.

Ces altérations de la formule sanguine surviennent généralement au cours des 3 premiers mois qui suivent le début du traitement et ne s'accompagnent pas toujours de signes d'infection ou d'autres symptômes cliniques.

Si le nombre de neutrophiles est devenu inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$, les valeurs doivent être confirmées. En cas de confirmation d'une neutropénie (nombre de neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$) ou d'une thrombocytopénie (nombre de plaquettes sanguines $< 100\,000/\text{mm}^3$), arrêter le traitement.

En raison de la longue demi-vie plasmatique du chlorhydrate de ticlopidine, chez tout patient arrêtant l'utilisation de ticlopidine durant les 90 premiers jours du traitement, pour quelque raison que ce soit, il est recommandé de réaliser une numération sanguine supplémentaire avec une formule différentielle des globules blancs, deux semaines après l'arrêt de la thérapie.

Les numérations sanguines se normalisent généralement à l'arrêt du traitement. Surveiller les paramètres de numération sanguine, y compris la formule leucocytaire différentielle et la numération plaquettaire, jusqu'à l'obtention d'une normalisation des valeurs.

Surveillance clinique

Il est nécessaire d'informer le patient concernant les signes et symptômes pouvant survenir en cas de neutropénie (fièvre, mal de gorge, ulcères dans la cavité buccale), de thrombocytopénie et/ou de problèmes au niveau de l'hémostase (saignements prolongés ou anormaux, ecchymoses, purpura, selles foncées) ou de PTT (voir ci-dessous).

Il est nécessaire de conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de consulter immédiatement leur médecin si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus apparaît. La décision de réinstaurer le traitement ne peut se prendre qu'après une évaluation des données cliniques et biologiques.

Informez également le patient concernant les symptômes d'hépatite (p. ex. ictère, selles décolorées, urines foncées) et l'encourager à mentionner ces symptômes à son médecin.

Purpura thrombopénique thrombotique (PTT, syndrome de Moschcowitz)

Le diagnostic clinique du purpura thrombopénique thrombotique (PTT, syndrome de Moschcowitz), une affection rare et potentiellement fatale, se caractérise par la présence d'une thrombocytopénie, d'une anémie hémolytique, de symptômes neurologiques similaires à ceux d'un AIT ou d'un accident vasculaire cérébral, d'une dysfonction rénale et d'une fièvre.

Son apparition peut être brutale et les symptômes peuvent se manifester selon différents niveaux de sévérité et diverses associations. Le PTT peut apparaître de manière suraiguë, la plupart des cas ont été rapportés au cours des 8 premières semaines suivant le début de la thérapie.

En raison du risque d'évolution fatale, en cas de suspicion d'un purpura thrombopénique thrombotique, contacter une équipe spécialisée ou hospitaliser le patient dans un service adéquat.

On a rapporté que le traitement par plasmaphérèse améliore le pronostic. Étant donné que l'administration de plaquettes sanguines peut induire un risque accru de thrombose, elle doit être évitée si possible.

- Hémostase :

La ticlopidine doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant un risque hémorragique accru, p. ex. après un trauma ou une chirurgie, ou en raison d'autres pathologies. Surveiller étroitement les patients.

Ne pas administrer le médicament en association avec des héparines, des anticoagulants oraux et des médicaments antiplaquettaires (voir rubriques 4.4 et 4.5) ; néanmoins, dans les cas exceptionnels de traitement concomitant, il est nécessaire d'appliquer une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubrique 4.5).

Même en cas d'intervention chirurgicale mineure (p. ex. extraction dentaire), on doit s'attendre à un allongement du temps de saignement. Si le patient doit subir une chirurgie élective, si possible, arrêter le traitement au moins dix jours avant l'intervention (sauf dans les cas nécessitant absolument une activité anti-thrombotique), en raison du risque hémorragique induit par le médicament.

En cas d'urgence chirurgicale, 3 procédures peuvent être suivies, seules ou en association, afin de limiter le risque hémorragique et l'allongement du temps de saignement : administration de 0,5 à 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie i.v., à répéter ; desmopressine à une posologie de 0,2 à 0,4 µg/kg ; transfusions plaquettaires.

- *Etant donné que la ticlopidine est principalement métabolisée par le foie :*

Le médicament doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. En cas de suspicion d'une dysfonction hépatique, réaliser des tests de fonction hépatique, en particulier pendant les premiers mois du traitement. Arrêter le traitement et réaliser des tests de fonction hépatique en cas d'hépatite ou d'ictère.

Au cours d'études cliniques contrôlées, aucun problème imprévu n'a été observé chez des patients ayant une insuffisance rénale légère ; il n'existe aucune expérience concernant l'ajustement de la posologie chez des patients présentant des degrés plus élevés d'insuffisance rénale. Néanmoins, chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement si des problèmes hémorragiques ou hématopoïétiques surviennent.

Surveiller attentivement tous les patients afin de détecter les signes cliniques et les symptômes d'effets indésirables éventuels, en particulier durant les trois premiers mois du traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations s'accompagnant d'un risque hémorragique accru

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ISRS:

Etant donné que les ISRS affectent l'activation plaquettaire et augmentent le risque de saignement, l'utilisation concomitante des ISRS et de ticlopidine doit se faire avec prudence.

Pentoxifylline:

En raison du risque accru de saignement, l'utilisation concomitante de pentoxifylline et de ticlopidine doit se faire avec prudence.

AINS :

Augmentation du risque hémorragique (augmentation de l'activité antiplaquettaire et effet des AINS sur la muqueuse gastroduodénale). Si l'administration de ces médicaments s'avère nécessaire, appliquer une surveillance clinique étroite.

Médicaments antiplaquettaires :

Augmentation du risque hémorragique (augmentation de l'activité antiplaquettaire). Si l'administration de ces médicaments s'avère nécessaire, appliquer une surveillance clinique étroite.

Dérivés salicylés (par extrapolation à partir de l'acide acétylsalicylique) :

Augmentation du risque hémorragique (augmentation de l'activité antiplaquettaire et effet des dérivés salicylés sur la muqueuse gastroduodénale). Si l'administration de ces médicaments s'avère nécessaire, appliquer une surveillance clinique étroite. En cas de mise en place d'un (de) STENT(s), voir rubrique 4.4.

En cas de remplacement de spécialités contenant de l'acide acétylsalicylique et de la ticlopidine, il faut garder à l'esprit que les effets résiduels de l'acide acétylsalicylique sont susceptibles d'être potentialisés par la ticlopidine.

Anticoagulants oraux :

Augmentation du risque hémorragique (association de l'effet anticoagulant et de l'effet antiplaquettaire). Si l'administration de ces médicaments s'avère nécessaire, appliquer une surveillance clinique et biologique (INR) étroite.

Héparines :

Augmentation du risque hémorragique (association de l'effet anticoagulant et de l'effet antiplaquettaire). Si l'administration de ces médicaments s'avère nécessaire, appliquer une surveillance clinique et biologique (aPTT) étroite.

Associations nécessitant la prise de précautions particulières :

Théophylline :

Augmentation des taux plasmatiques de théophylline avec risque de surdosage (la demi-vie d'élimination de la théophylline s'allonge de 8,6 à 12,2 heures et la clairance plasmatique totale de la théophylline diminue d'une manière correspondante). Appliquer une surveillance clinique et si nécessaire, mesurer les taux plasmatiques de théophylline. Ajuster la posologie de la théophylline pendant et après le traitement par ticlopidine.

Digoxine :

L'administration concomitante de ticlopidine et de digoxine induit une légère diminution (environ 15 %) des taux plasmatiques de digoxine. Cela ne devrait pas modifier l'efficacité thérapeutique de la digoxine.

Phénytoïne :

Des études in vitro ont démontré que la ticlopidine ne modifiait pas la liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques. Néanmoins, les interactions au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques de la ticlopidine et de ses métabolites n'ont pas été étudiées in vivo. Des cas d'augmentation des taux de phénytoïne et de toxicité de la phénytoïne ont été rapportés en cas de prescription concomitante de ticlopidine. La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de ce médicament avec la ticlopidine, et il peut s'avérer utile de mesurer à nouveau les concentrations sanguines de phénytoïne. Ajuster la posologie si nécessaire.

Autres thérapies concomitantes :

Dans une étude menée sur des volontaires en bonne santé, l'administration chronique de phénobarbital n'a montré aucun effet de la ticlopidine sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Au cours d'études cliniques, la ticlopidine a été administrée avec des bêtabloquants, des antagonistes du calcium et des diurétiques : aucune interaction indésirable cliniquement significative n'a été rapportée.

Des études in vitro ont démontré que la ticlopidine ne présente aucune interaction avec le propranolol au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques.

La demi-vie biologique de l'antipyrine, qui est métabolisée par le système du cytochrome P 450, s'allonge de 25 % en cas d'administration concomitante de ticlopidine. On s'attend également à la survenue de cet effet avec les substances ayant un métabolisme hépatique similaire (p. ex. certains sédatifs et hypnotiques). Un allongement de la demi-vie plasmatique peut également survenir chez les patients ayant une atteinte hépatique. En particulier pour les substances ayant un index thérapeutique étroit, il est nécessaire d'ajuster la dose au début du traitement et après l'arrêt de l'administration concomitante, afin de s'assurer que les concentrations thérapeutiques optimales se maintiennent dans le sang.

L'administration concomitante de ticlopidine et d'antiacides induit une diminution de 20 à 30 % des taux plasmatiques de ticlopidine.

Un traitement chronique par cimétidine augmente significativement les taux plasmatiques de ticlopidine.

Dans de très rares cas, une diminution des taux sanguins de cyclosporine a été rapportée. Il faut donc surveiller les taux sanguins de cyclosporine en cas d'administration concomitante et ajuster la dose si cela s'avère nécessaire.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de la ticlopidine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, aux doses élevées (voir rubrique 5.3). Sauf en cas d'absolue nécessité, la ticlopidine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

Les études effectuées sur le rat ont révélé que la ticlopidine est excrétée dans le lait.

La sécurité de la ticlopidine n'a pas été établie chez la femme allaitante. Sauf en cas d'absolue nécessité, la ticlopidine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Si le traitement s'impose pendant l'allaitement, celui-ci doit être interrompu.

Fécondité

Les études effectuées sur le rat n'ont révélé aucun effet de la ticlopidine sur la fécondité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets indésirables de la ticlopidine tels que les étourdissements peuvent exercer un effet négatif sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

C'est particulièrement le cas après ingestion concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Tableau des effets indésirables

L'échelle de fréquence CIOMS est utilisée, lorsqu'elle est applicable : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique ¹	Neutropénie, incluant une neutropénie sévère (voir rubrique 4.4), agranulocytose s'accompagnant typiquement d'une réduction des précurseurs des cellules myéloïdes dans la moelle osseuse	Thrombocytopénie isolée ($< 80\,000/\text{mm}^3$) ou s'accompagnant exceptionnellement d'une anémie hémolytique. La septicémie et le choc septique sont des complications fatales possibles de l'agranulocytose.	Pancytopénie, aplasie médullaire, purpura thrombopénique thrombotique (PTT, syndrome de Moschcowitz), leucémie, thrombocytose (voir rubrique 4.4).		
Affections du système immunitaire				Réactions immunologiques s'accompagnant de divers symptômes tels que : réactions allergiques, éosinophilie, anaphylaxie, œdème de Quincke, arthralgies, vascularite, syndrome lupique, pneumopathie allergique, néphropathie d'hypersensibilité causant parfois une insuffisance rénale	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie			
Affections psychiatriques			Insomnie, nervosité, humeur dépressive		
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Troubles sensoriels (neuropathie périphérique)	Acouphènes, troubles du goût		
Affections cardiaques			Palpitations		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires		Réactions hémorragiques telles que : hématome, contusions, ecchymoses, épistaxis, hématurie, hémorragie conjonctivale, hémorragies péri- et postopératoires, hémorragie parfois sévères ; des conséquences parfois fatales ont été observées	Hémorragie intracérébrale		Hémorragie gastro-intestinale
Affections gastro-intestinales	Troubles gastro-intestinaux (p. ex. diarrhée, nausées, vomissements, etc.) Ces réactions indésirables apparaissent principalement durant les 3 premiers mois du traitement ; elles sont généralement modérées et disparaissent habituellement spontanément au cours de la thérapie, fréquemment dans les 1 à 2 semaines	Ulcère gastroduodéal		Diarrhée sévère s'accompagnant d'une colite (y compris colite lymphocytaire). Si ces symptômes sont sévères, arrêter le traitement. Une réhydratation peut s'avérer nécessaire chez les patients ayant une diarrhée sévère.	
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation des taux de phosphatase alcaline et de transaminases (voir rubrique 4.4).	Élévation des taux de bilirubine	Troubles de la fonction hépatique tels qu'une hépatite (cytolytique et/ou cholestatique) et ictère cholestatique durant les premiers mois du traitement	Cas de troubles fatals de la fonction hépatique et d'hépatite fatale hépatite fulminante	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées, en particulier de type maculopapulaire ou urticarien, s'accompagnant souvent d'un prurit ; ces éruptions cutanées peuvent être généralisées, apparaissent habituellement durant les 3 premiers mois du traitement, avec un délai d'apparition moyen de 11 jours. Si le traitement est arrêté, une rémission des symptômes est observée en quelques jours.	Dermatite exfoliative		Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, douleur à divers endroits	Sueurs, malaise	Fièvre	
Investigations	Augmentation des taux sériques de cholestérol et des taux de triglycérides ²				

¹ Une surveillance étroite des numérations sanguines a été réalisée au cours de deux études cliniques de large envergure, réalisées chez 2 048 patients ayant un AIT/accident vasculaire cérébral et traités par ticlopidine (études CATS et TASS, des études cliniques multicentriques contrôlées) (voir rubrique 4.4).

² Le traitement prolongé par ticlopidine entraîne une élévation des concentrations sériques des lipoprotéines de haute (HDL), faible (LDL) et très faible densité (VLDL), ainsi que du cholestérol et des triglycérides. Un à quatre mois après le début du traitement, ces taux sériques peuvent être augmentés de 8 à 10 % par rapport aux valeurs initiales. On n'a pas constaté d'augmentations ultérieures avec la poursuite du traitement. Les proportions relatives des sous-fractions lipoprotéiques restent inchangées (en particulier le rapport HDL/LDL). Des études cliniques ont mis en évidence que cet effet n'était pas en corrélation avec l'âge, le sexe, la consommation d'alcool ou le diabète. On constatait également l'absence de risque cardio-vasculaire associé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

En raison des propriétés pharmacodynamiques de la ticlopidine, on peut s'attendre à un risque hémorragique. Après un surdosage, il est recommandé de surveiller étroitement le patient, d'induire des vomissements, de procéder à un lavage d'estomac et de prendre des mesures générales de soutien.

S'il est nécessaire de corriger rapidement un allongement du temps de saignement, une transfusion de plaquettes sanguines, l'administration de corticostéroïdes dotés de propriétés vasoconstrictrices (méthylprednisolone, conformément aux instructions du fabricant), ou du DDAVP (desmopressine, conformément aux instructions du fabricant) permettent de contrecarrer les effets de la ticlopidine (voir rubrique 4.4).

La dialyse ne permet pas d'éliminer la ticlopidine.

Lors des études expérimentales sur l'animal, on a occasionnellement observé des troubles gastro-intestinaux sévères après surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'agrégation plaquettaire autre que l'héparine, code ATC : B01AC05

La ticlopidine est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, doté d'un profil pharmacologique caractéristique. Après administration orale, la ticlopidine induit une inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la libération de facteurs plaquettaires, ainsi qu'une prolongation du temps de saignement ; ces effets sont dépendants de la dose et du temps. La substance ne présente pas d'activité significative *in vitro*. Toutefois, aucun métabolite actif n'a été identifié à ce jour chez l'être humain

La ticlopidine modifie la fonction de la membrane plaquettaire en supprimant la liaison fibrinogène-plaquettes induite par l'ADP ainsi que les interactions plaquettes-plaquettes. Le mécanisme d'action exact n'est pas encore complètement éclairci. Contrairement à l'acide acétylsalicylique, la ticlopidine n'influence pas l'antagonisme prostacycline-thromboxane. Il semble également que le mécanisme d'action de la ticlopidine ne soit pas dépendant des concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans les plaquettes.

Aux doses thérapeutiques, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à une concentration de 2,5 µmol/l est inhibée de 50-70 %. A des doses plus faibles, on constate un effet inhibiteur réduit, en fonction de la dose.

Une inhibition de l'agrégation plaquettaire est détectable dans les 2 jours qui suivent l'administration de 250 mg de chlorhydrate de ticlopidine deux fois par jour. L'effet maximal est obtenu après 5 à 8 jours d'administration de 250 mg deux fois par jour.

Les effets de la ticlopidine sur la fonction plaquettaire sont irréversibles. La liaison au fibrinogène reste inhibée même après lavage des plaquettes, de même que l'agrégation plaquettaire après remise en suspension des plaquettes dans milieu tamponné.

Le temps de saignement mesuré par la méthode d'Ivy/Simplat avec compression par un brassard gonflé à 40 mm Hg était doublé par rapport aux valeurs initiales. La prolongation du temps de saignement sans utilisation d'un garrot était nettement moins marquée.

Après l'arrêt du traitement par ticlopidine, le temps de saignement et les autres paramètres de la fonction plaquettaire reviennent à la normale en une semaine chez la majorité des patients. Aux doses thérapeutiques recommandées, la ticlopidine ne présente pas d'effets pharmacologiques significatifs autres que l'inhibition de la fonction plaquettaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration orale d'une dose thérapeutique unique de chlorhydrate de ticlopidine est suivie d'une absorption rapide et presque complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 2 heures après l'administration. La biodisponibilité est supérieure lorsque ticlopidine est administrée après les repas. Étant donné l'absence actuelle d'une forme injectable de ticlopidine, il est impossible de mesurer la biodisponibilité absolue.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes après 7 à 10 jours en cas d'administration de 250 mg de chlorhydrate de ticlopidine deux fois par jour. La demi-vie d'élimination terminale moyenne à l'état d'équilibre est d'environ 30 à 50 heures. Cependant, les concentrations plasmatiques du médicament ne sont pas corrélées avec ses effets inhibiteurs sur l'agrégation plaquettaire.

La ticlopidine se lie de manière réversible (à 98 %) aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique et aux lipoprotéines. On ne constate pas de saturation de la capacité de liaison à ces deux protéines, dans une large plage de concentrations. En revanche, la liaison à l' α_1 -glycoprotéine acide montre une saturation. Certains métabolites se lient de manière covalente aux protéines plasmatiques.

La ticlopidine est métabolisée principalement par le foie. On ne retrouve pas de ticlopidine non métabolisée dans l'urine. Après administration orale de ticlopidine radiomarquée, on retrouve 50 à 60 % de la radioactivité dans l'urine et 23 à 30 % dans les selles. On observe également un cycle entéro-hépatique.

Après administration unique ou répétée, les taux plasmatiques de ticlopidine non métabolisée sont plus élevés chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique que chez les sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Les études portant sur la toxicité aiguë de l'administration orale de chlorhydrate de ticlopidine à la souris et au rat ont signalé des valeurs de DL_{50} de 600 à 850 mg/kg et 1 500 à 1 938 mg/kg de poids corporel, respectivement. Chez le babouin, la DL_{50} orale était supérieure à 5 g/kg de poids corporel. Étant donné l'important effet émétique, l'intérêt réel pour cette espèce n'a pas pu être déterminé. En cas d'augmentation des doses administrées, les symptômes conduisant au décès se présentaient sous forme de troubles nerveux.

Toxicité chronique

Les études de toxicité chronique sur le rat et le babouin ont montré que le foie était le principal organe affecté. Les résultats de ces études effectuées chez l'animal (chez le rat et le babouin : augmentation du poids du foie, augmentation du taux du cytochrome P₄₅₀ avec légère inhibition de son activité, avec en plus chez le rat : hypercholestérolémie, hypertrophie des hépatocytes, prolifération du réticulum endoplasmique) ne sont cependant pas directement applicables à l'humain.

Les résultats des études sur l'hématotoxicité spécifique étaient similaires. On n'a trouvé aucun modèle animal approprié pour expliquer les modifications de numération sanguine observées chez l'être humain.

Toxicité sur la reproduction

Les recherches en matière de toxicité sur la reproduction du rat, de la souris et du lapin n'ont fourni aucune preuve d'un quelconque pouvoir tératogène de la ticlopidine.

Aux posologies maximales chez la souris (200 mg de chlorhydrate de ticlopidine/kg poids corporel/jour) et aux posologies toxiques pour la mère chez le rat (400 mg/kg poids corporel/jour), des signes d'effets fœtotoxiques étaient observés dans les deux espèces (augmentation de la fréquence des résorptions fœtales, ralentissement de la croissance fœtale, troubles de l'ossification). Chez le lapin, aucun effet n'était constaté sur le fœtus, même à la posologie toxique pour la mère de 200 mg de chlorhydrate de ticlopidine/kg poids corporel/jour.

Aucune altération de la fécondité n'était observée.

Pouvoir mutagène ou cancérogène

Il n'existe aucun indice d'un éventuel potentiel mutagène ou carcinogène de la ticlopidine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol 6 000, dioxyde de titane (E 171), hypromellose, polyvidone K25, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium, dioxyde de silicone colloïdal.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette constituée d'une feuille d'aluminium et d'un film PVC

Taille des emballages :

10, 20, 30, 60 et 90 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE211556

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 17/04/2000

Date du dernier renouvellement de l'autorisation: 17/04/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du texte: 04/2026.

Date d'approbation AFMPS: 04/2026.