

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ticlid 250 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé, dosé à 250 mg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ticlid est exclusivement indiqué pour la prévention :

- des troubles plaquettaires consécutifs à une dialyse chronique effectuée avec des systèmes capillaires ;
- de l'occlusion des voies d'accès en hémodialyse chronique (shunts et fistules) ;
- de l'occlusion des pontages aorto-coronariens chez les patients résistants à l'acide acétylsalicylique (AAS) (éventuellement diagnostiqués par un PFA-100), ou chez qui l'AAS ne peut pas être prescrit (intolérance à, ou contre-indication de l'AAS), ou qui ont présenté un accident vasculaire alors qu'ils étaient sous traitement par l'AAS ;
- des accidents thrombo-emboliques systémiques chez les patients atteints d'une claudication intermittente par artériopathie athéroscléreuse des membres inférieurs ;
- de l'infarctus thrombotique cérébral après accès ischémiques transitoires cérébraux (TIA) ou après un déficit neurologique ischémique réversible (RIND). Prophylaxie chez des patients ayant subi un infarctus thrombotique cérébral (prévention secondaire). Ces indications concernent uniquement les patients résistants à l'AAS (éventuellement diagnostiqués par un PFA-100) ou chez qui l'AAS ne peut pas être prescrit (intolérance à, ou contre-indication de l'AAS), ou qui ont présenté un tel accident cérébral alors qu'ils étaient sous traitement par l'AAS ;
- de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie usuelle est de 2 comprimés par jour soit un matin et soir à prendre au milieu des repas, y compris en cas d'insuffisance rénale.

En cas de mise en place de voies d'accès en hémodialyse, le traitement peut débuter 1 à 2 jours avant l'intervention.

En cas de mise en place d'endoprothèse coronaire, le traitement peut débuter juste avant la mise en place et se poursuit pendant 1 mois après l'intervention, également à 2 comprimés par jour, associé ici à l'AAS à raison de 100 à 325 mg par jour.

En cas d'insuffisance hépatique, il convient d'utiliser Ticlid avec prudence, soit 1 comprimé par jour.

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Antécédents de leucopénie, thrombopénie et agranulocytose.
- Diathèses hémorragiques
- Lésions organiques susceptibles de saigner : ulcère gastroduodéal en période d'activité ou accident vasculaire cérébral hémorragique en phase aiguë,
- Hémopathies comportant un allongement du temps de saignement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables hématologiques et hémorragiques peuvent survenir. Une agranulocytose, une pancytopénie et de rares cas de leucémie ont été mentionnés pendant l'expérience post-marketing.

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

- non-respect des mesures de surveillance, retard de diagnostic et prise de mesures thérapeutiques inadéquates pour les effets indésirables ;
- associations à des anticoagulants ou à des antiagrégants plaquettaires dont l'AAS et les A.I.N.S. En cas de mise en place d'une endoprothèse coronaire, il faut néanmoins associer la ticlopidine avec de l'AAS (100 à 325 mg par jour) pendant une durée d'environ 1 mois après l'implantation.

Surveillance hématologique :

En raison de la survenue possible d'effets hématologiques (cf. rubrique 4.8), il est indispensable de contrôler la numération-formule sanguine (GR, GB + FHL, plaquettes) avant d'initier le traitement par Ticlid puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de la thérapeutique ainsi que dans les 15 jours après l'arrêt du Ticlid s'il survient au cours des 3 premiers mois.

Ultérieurement, les contrôles hématologiques, par exemple semestriels, s'inscriront dans le cadre du bilan global de l'état des patients.

Si le nombre de neutrophiles devient inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$, les valeurs doivent être confirmées.

En cas de confirmation de la neutropénie (nombre de neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$) ou de thrombocytopénie (nombre de thrombocytes $< 100\,000/\text{mm}^3$), arrêter le traitement par Ticlid.

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, 2 semaines après l'arrêt du traitement. Surveiller les paramètres de numération sanguine, y compris une formule différentielle des leucocytes et une numération des thrombocytes, 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, ulcérations buccales), 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 au patient d'arrêter le traitement et de consulter immédiatement son médecin si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus survient. 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'encouragez à mentionner ces symptômes à son médecin.

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

Le PTT peut survenir brutalement. La plupart des cas ont été observés dans les 8 premières semaines de traitement.

En raison du risque d'évolution fatale, il est recommandé en cas de suspicion de PTT de prendre contact avec une équipe spécialisée. Le traitement par plasmaphérèse est réputé améliorer le pronostic. Étant donné que l'administration de plaquettes sanguines peut donner lieu à un risque accru de thrombose, il faut l'éviter si c'est possible.

Réactions croisées entre thiénoxydines:

Il convient d'évaluer les patients pour les antécédents d'hypersensibilité pour d'autres thiénoxydines (comme le clopidogrel, le prasugrel) étant donné que des réactions croisées ont été rapportées parmi les thiénoxydines (voir rubrique 4.8). Les thiénoxydines peuvent engendrer des réactions allergiques légères à sévères comme une éruption cutanée, un angio-œdème ou des réactions hématologiques telles qu'une thrombopénie et une neutropénie. Les patients qui ont développé antérieurement une réaction allergique et/ou hématologique à une thiénoxydine peuvent présenter un risque plus élevé de développer la même réaction ou une réaction différente à une autre thiénoxydine. Il est recommandé de contrôler les réactions croisées.

Hémostase: La ticlopidine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque hémorragique accru.

S'il est recommandé de ne pas l'associer aux héparines, aux anticoagulants oraux et aux antiagrégants plaquettaires (cf. rubriques 4.4 et 4.5), il est cependant, dans les cas exceptionnels d'association, nécessaire de pratiquer une surveillance clinique et biologique particulière incluant le temps de saignement (voir rubrique 4.5).

Même en cas d'intervention chirurgicale mineure (p. ex. extraction dentaire), on s'attend à un allongement du temps de saignement. En cas d'intervention chirurgicale non urgente, si possible, arrêter le traitement au moins 10 jours avant l'intervention, vu l'existence d'un risque hémorragique important - sauf si une action d'inhibition d'agrégation plaquettaire s'avère absolument nécessaire.

Après l'arrêt du traitement, il est conseillé d'apprécier la rémanence de l'effet du produit sur l'hémostase (temps de saignement).

La ticlopidine doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (voir rubrique 4.5).

En situation d'urgence chirurgicale, 3 moyens peuvent être utilisés seuls ou en association pour tenter de limiter le risque hémorragique et l'allongement du temps de saignement: l'administration renouvelable de 0,5 à 1 mg/kg de méthylprednisolone en I.V., la perfusion de desmopressine à la posologie de 0,2 à 0,4 µg/kg, l'apport de plaquettes fraîches sous forme de concentrés unitaires plaquettaires.

Ticlid étant fortement métabolisé par le foie, il convient d'utiliser ce médicament avec prudence chez l'insuffisant hépatique. Si l'on suspecte 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'adaptation de la dose chez des patients ayant des grades plus élevés d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il peut néanmoins s'avérer nécessaire de diminuer la dose de ticlopidine ou d'arrêter le traitement si des problèmes hématologiques ou hémorragiques se produisent.

Surveiller étroitement tous les patients afin de détecter les éventuels signes et symptômes d'effets indésirables, surtout pendant les 3 premiers mois du traitement.

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

Associations comportant un risque hémorragique accru :

Médicaments à risque de saignement :

Risque accru de saignement en raison d'effets additifs potentiels. L'utilisation concomitante de médicaments à risque de saignement doit se faire avec prudence.

AINS:

Augmentation du risque hémorragique (synergie de l'activité d'inhibition d'agrégation plaquettaire conjuguée à l'effet des AINS sur la muqueuse gastro-duodénale).

Si elle ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique (incluant le temps de saignement) est nécessaire.

Antiagrégants plaquettaires:

Augmentation du risque hémorragique (synergie de l'activité d'inhibition d'agrégation plaquettaire).

Si elle ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement) est nécessaire.

Salicylés (par extrapolation à partir de l'AAS) :

Augmentation du risque hémorragique (synergie de l'activité d'inhibition d'agrégation plaquettaire conjuguée à l'effet des salicylés sur la muqueuse gastro-duodénale)

Si elle ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement) est nécessaire.

En cas de mise en place d'une endoprothèse coronaire, voir rubrique 4.4.

Anticoagulants oraux :

Augmentation du risque hémorragique (association de l'effet anticoagulant et de l'effet d'inhibition d'agrégation plaquettaire).

Si elle ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite (incluant l'INR) est nécessaire.

Héparines:

Augmentation du risque hémorragique (association de l'effet anticoagulant et de l'effet d'inhibition d'agrégation plaquettaire).

Si elle ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique étroite (incluant le TCA) est nécessaire.

Pentoxifylline:

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

Inhibiteurs Sélectifs de la recapture de la Sérotonine ISRS :

Etant donné que les ISRS peuvent diminuer la fonction hémostatique des plaquettes et ainsi augmenter le risque de saignement, en particulier en présence d'autres antithrombotiques, l'administration concomitante d'ISRS et de la ticlopidine doit se faire avec prudence.

Associations nécessitant une précaution d'emploi :

Théophylline:

Augmentation des taux plasmatiques de théophylline avec risque de surdosage (diminution de la clairance plasmatique de la théophylline).

Une surveillance clinique et une mesure éventuelle des taux plasmatiques de théophylline sont nécessaires.

S'il y a lieu, adapter la posologie de la théophylline pendant le traitement par la ticlopidine et après son arrêt.

Digoxine:

La co-administration de ticlopidine et de digoxine entraîne une légère baisse (environ 15 %) des taux plasmatiques de digoxine. Cela ne devrait pas donner lieu à des modifications de l'efficacité thérapeutique de la digoxine.

Phénobarbital:

Chez le volontaire sain, les effets d'inhibition d'agrégation plaquettaire de la ticlopidine ne sont pas modifiés par l'administration chronique de phénobarbital.

Phénytoïne:

Des études *in vitro* ont montré que la ticlopidine ne déplaçait pas la phénytoïne de ses sites de fixations protéiques.

Cependant, ce phénomène d'interaction n'a pas été étudié *in vivo* pour la ticlopidine et ses métabolites.

Lors de la co-prescription de ticlopidine et de phénytoïne, de rares cas d'augmentation des taux plasmatiques et de la toxicité de phénytoïne ont été rapportés.

L'association de phénytoïne et de ticlopidine doit s'effectuer avec prudence et il peut s'avérer utile de contrôler à nouveau les taux plasmatiques de phénytoïne.

S-kétamine :

La ticlopidine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP2B6). Une administration simultanée de ticlopidine avec la S-kétamine peut augmenter les taux plasmatiques de la S-kétamine, notamment par inhibition du métabolisme du CYP2B6 médié (voir rubrique 5.2).

Autres thérapeutiques concomitantes :

Au cours d'études cliniques, la ticlopidine a été utilisée conjointement à des bêta-bloquants, à des inhibiteurs calciques et à des diurétiques sans interactions indésirables cliniquement significatives.

Des études *in vitro* ont montré que la ticlopidine se lie aux protéines plasmatiques de façon réversible (98 %), mais n'a pas d'interaction sur la liaison des protéines plasmatiques avec le propranolol, médicament basique également fortement lié aux protéines.

La demi-vie biologique de l'antipyrine, qui est métabolisée par le système du cytochrome P 450, s'allonge de 25 % en cas d'association avec la ticlopidine. On s'attend également à cet effet avec les substances ayant un métabolisme hépatique similaire. En particulier pour les substances ayant un index thérapeutique étroit, il sera nécessaire d'adapter la dose au début du traitement et après l'arrêt de l'administration de l'association.

L'association de ticlopidine et d'antiacides induit une diminution des taux plasmatiques de ticlopidine pouvant atteindre 20 à 30 %.

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

Dans de rares situations, une baisse des taux de ciclosporine a été rapportée. Une surveillance des taux plasmatiques de ciclosporine devra être effectuée lors d'une co-prescription.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de la ticlopidine pendant la grossesse n'a pas été établie.

Ticlid ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Des études sur le rat ont montré que la ticlopidine était excrétée dans le lait.

La sécurité de la ticlopidine pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Ticlid ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue.

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

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

4.8. Effets indésirables

La convention de fréquences du CIOMS est utilisée, si d'application :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologique et du système lymphatique

Fréquent:

- neutropénie, y compris une neutropénie sévère (voir rubrique 4.4) ;

- agranulocytose.

Une surveillance attentive de la formule sanguine a été effectuée dans le cadre de deux importantes études cliniques (études cliniques multicentriques contrôlées, CATS et TASS) portant sur 2048 patients ayant un AIT/accident vasculaire cérébral et traités par la ticlopidine.

Il a été rapporté une incidence de 2,4 % de neutropénies, dont 0,8 % de neutropénies graves (< 450 neutrophiles/mm³).

Dans ces essais cliniques, comme dans la grande majorité des cas rapportés en pharmacovigilance, la plupart des neutropénies graves ou d'agranulocytoses (< 300 neutrophiles/mm³) sont apparues pendant les trois premiers mois de traitement par la ticlopidine et n'ont pas toujours été accompagnées de signes d'infection ou d'autres symptômes cliniques (nécessité d'une surveillance de NFS). La moelle osseuse a montré en général dans ces cas une baisse des précurseurs myéloïdes.

Peu fréquent: thrombopénie ($< 80\ 000$ /mm³) isolée ou exceptionnellement associée à une anémie hémolytique.

Une septicémie et un choc septique sont des complications fatales éventuelles de l'agranulocytose.

Rare: aplasie médullaire, pancytopenie, purpura thrombotique thrombocytopénique, leucémie (voir rubrique 4.4), thrombocytose.

Affections du système immunitaire

Très rare: réactions immunologiques y compris p. ex. réactions allergiques, anaphylaxie, œdème de Quincke, arthralgie, vascularite, syndrome lupique, néphropathie d'hypersensibilité pouvant parfois donner lieu à une insuffisance rénale, pneumopathie allergique, éosinophilie.

Fréquence indéterminée : réactions croisées d'hypersensibilité entre les thiénoxydines (comme le clopidogrel, le prasugrel) (voir rubrique 4.4)

Affections du système nerveux

Fréquent: céphalées, étourdissements.

Peu fréquent: troubles de la sensibilité (neuropathie périphérique)

Rare: acouphènes.

Affections vasculaires

Peu fréquent: contusions, ecchymoses, hématurie, gingivorragies, épistaxis, hémorragies conjonctivales, hémorragies pré- et postopératoires, des saignements pouvant s'avérer sévères, parfois d'issue fatale.

Très rare: hémorragie cérébrale.

Affections gastro-intestinales

Fréquent: diarrhée et nausées. La plupart des cas de diarrhée sont modérés et passagers et surviennent au cours des trois premiers mois de traitement. Ces manifestations disparaissent généralement après 1 à 2 semaines sans arrêt de la ticlopidine.

Peu fréquent : ulcères gastroduodénaux.

Très rare: diarrhée sévère avec colite (y compris colite lymphocytaire). Si l'effet est sévère et persiste, il convient d'arrêter le traitement.

Fréquence indéterminée: gastralgies.

Affections hépatobiliaires

Fréquent: élévation des taux d'enzymes hépatiques, élévation des taux de phosphatase alcaline et de transaminases (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent: élévation des taux de bilirubine.

Rare: hépatite cytolytique et/ou cholestatique.

Très rare: cas d'hépatite d'évolution fatale, hépatite fulminante.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: éruptions cutanées, en particulier de type maculopapulaires ou urticariennes, souvent avec prurit. En général, les éruptions apparaissent dans les trois premiers mois après le début du traitement et en moyenne au bout de 11 jours. Si le traitement est interrompu, les symptômes disparaissent en quelques jours. Ces éruptions peuvent être généralisées.

Peu fréquent: dermatite exfoliative, eczéma/dermatite.

Très rare: érythème polymorphe, syndrome de Stevens –Johnson et syndrome de Lyell.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée: maladie interstitielle des poumons causée par une pneumonie allergique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare: fièvre.

Investigations

Fréquent: le traitement chronique par la ticlopidine peut être associé à une élévation des taux de cholestérol et des triglycérides sériques. Les taux sériques de HDL-C, LDL-C, VLDL-C et de triglycérides peuvent augmenter de 8 à 10 % après un à quatre mois, sans progression ultérieure avec poursuite du traitement. Les rapports des sous-fractions lipoprotéiques (en particulier le rapport de HDL à LDL) restent inchangés. Les données des études cliniques ont montré que l'effet ne dépend pas de l'âge, du sexe, de la consommation d'alcool ou du diabète et n'a pas de conséquence sur le risque cardio-vasculaire.

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 :

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'informations à ce sujet.

Toutefois, en raison des propriétés pharmacodynamiques du produit et des effets indésirables rapportés, on sera attentif à l'apparition de perturbations de type digestif, hématologique ou encore hémorragique. De toute manière, on procédera aux mesures rationnelles : lavage gastrique, contrôles du temps de saignement, des paramètres hématologiques. Il est également recommandé de prendre les mesures de soutien habituelles.

S'il est nécessaire de corriger rapidement un allongement du temps de saignement, une transfusion de plaquettes sanguines peut inverser les effets de la ticlopidine (voir rubrique 4.4).

La ticlopidine ne s'élimine pas par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code-ATC: B01AC05.

En pharmacologie clinique, Ticlid fait preuve d'une activité inhibitrice sur certaines fonctions plaquettaires; cette inhibition se manifeste notamment par un allongement du temps de saignement, une réduction de l'adhésivité des plaquettes et une diminution de leur agrégation provoquée par divers agents inducteurs, notamment l'adénosinediphosphate ou ADP. Cette activité ne se manifeste pas *in vitro* mais seulement *in vivo*; cependant aucun métabolite actif circulant n'a été jusqu'à ce jour mis en évidence.

L'effet d'inhibition d'agrégation plaquettaire s'observe dans les deux jours qui suivent l'administration biquotidienne de Ticlid. L'effet d'inhibition d'agrégation plaquettaire maximum est obtenu 5 à 8 jours après la prise biquotidienne de 250 mg de ticlopidine.

Après l'arrêt du traitement, le temps de saignement et les autres tests de la fonction plaquettaire retournent à la normale en une semaine chez la plupart des patients.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de 250 mg à des hommes sains à jeun, la ticlopidine est absorbée à plus de 80 % de la dose ingérée. Le pic de concentration est atteint environ après deux heures et s'élève en moyenne à 0,5 mg/l. Alors que la prise de nourriture tend à augmenter l'absorption, celle-ci est réduite par la prise d'anti-acides.

Distribution

La ticlopidine est largement distribuée dans l'organisme et les études chez l'animal n'ont pas révélé de tissus à haute affinité ni de risque d'accumulation. Le passage transplacentaire du produit inchangé et/ou de ses métabolites a été démontré chez diverses espèces animales.

La ticlopidine se lie de manière pratiquement complète et réversible aux cinq principales protéines plasmatiques, sa liaison à l'albumine sérique et aux lipoprotéines étant non saturable, celle à l' α - glycoprotéine acide étant saturable.

Au steady-state

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues au bout de 7 à 10 jours de traitement à raison de 250 mg deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques de la ticlopidine inchangée fluctuent en moyenne entre 0,2 et 0,9 mg/l.

Elimination

La demi-vie d'élimination terminale moyenne à l'équilibre de Ticlid est d'environ 30 à 50 heures. La ticlopidine subit une importante métabolisation par le foie. Après administration orale de produit radioactif, on retrouve 50 à 60 % de la radioactivité dans l'urine et 30 % dans les selles.

Biotransformation

Sur la base des données *in vitro* et *in vivo*, la ticlopidine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP2B6) (voir rubrique 4.5). Sur la base des données *in vitro*, il s'agit également, dans une moindre mesure, d'un inhibiteur du CYP2C19 et du CYP2D6.

Situations cliniques avec une cinétique modifiée

Les troubles rénaux ne semblent pas affecter les taux circulants de ticlopidine, mais les troubles hépatiques sévères conduisent à une augmentation de ceux-ci. Chez le sujet âgé, une réduction de la clairance métabolique a été observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pas de données fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline – povidone K 30 – acide citrique anhydre – amidon de maïs – acide stéarique – stéarate de magnésium – hypromellose – dioxyde de titane – macrogol 8000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etui de 30 et 60 comprimés pelliculés à 250 mg sous plaquette (PVC transparent 250 µm/aluminium 20 µm).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE113251

LU: 2003107881

- 0116829: 30 comprimés pelliculés
- 0171218: 60 comprimés pelliculés

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

Date de première autorisation : 01/06/1979
Date de dernier renouvellement : 22/10/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025