

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ПАТОН®
(IPATON®)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: ticlopidine; [5-(2-[хлорфеніл] - 4,5,6,7,-тетрагідро-тієно[3,2-с]піридин гідрохлорид;

основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі круглі а таблетки білого кольору без запаху, з вигравірованою стилізованою літерою “E” та знаком “421” під ним на одному боці;

склад: 1 таблетка містить 250 мг тиклопідину гідрохлориду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, кислота лимонна одноводна, кислота стеаринова, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гідроксипропіл-метилцелюлоза, макроголь 6000, титану діоксид.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТС В01А С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика. Тиклопідин є антиагрегантним засобом із своєрідними фармакологічним профілем (механізмом дії). Тиклопідин проявляє антагоністичну дію ефекту аденозиндифосфату (АДФ), гальмує агрегацію та адгезію тромбоцитів, яка викликана АДФ, також іншими факторами (арахідоновою кислотою, колагеном, тромбіном, фактором активації тромбоцитів), викликає посилення дезагрегації тромбоцитів.

Ефект гальмування агрегації тромбоцитів можна спостерігати вже через 2 доби після прийому препарату в дозі 250 мг два рази на добу. При продовженні лікування у тій же дозі на 5 – 8 день спостерігається максимум антиагрегантної дії.

Тиклопідин знижує рівень фібриногену та в'язкість крові у пацієнтів з хронічними облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок; нормалізує адгезивність тромбоцитів, здатність еритроцитів до деформування та вивільнення бета-тромбоглобуліну у хворих на цукровий діабет.

Після завершення прийому препарату терапевтичний ефект триває ще не менше тижня.

Механізм дії остаточно не визначений. Вважають, що препарат взаємодіє з глікопротеїдом Пв/ІІа, шляхом пригнічення зв'язування фібриногену з активованими тромбоцитами. Препарат не впливає на метаболізм простаноїдів.

Фармакокінетика.

Після одноразового внутрішнього прийому терапевтичної дози тиклопідину спостерігається швидке і майже повне всмоктування препарату. Максимальна концентрація досягається через 2 години. Максимальна біодоступність препарату спостерігається при його прийомі після їди. Сталий рівень концентрації у плазмі досягається через 7-10 днів щоденного прийому тиклопідину в дозі 250 мг 2 рази на добу. Ефект гальмування агрегації не залежить від його рівня в плазмі. Тиклопідин оборотно (на 98 %) зв'язується білками плазми, переважно сироватковим альбуміном і ліпопротеїном.

Тиклопідин швидко метаболізується в організмі з утворенням одного активного метаболіту. Він переважно з сечею (50-60 %) і жовчю (23-30 %). Період напіввиведення тиклопідину коливається у межах 1 години.

Показання для застосування.

- Профілактика цереброваскулярних та серцево-судинних гострих ішемічних ускладнень у пацієнтів з порушеннями мозкового та периферичного артеріального кровообігу.
- Запобігання та корекція порушень функцій тромбоцитів, спричинених штучним кровообігом під час хірургічних втручань та гемодіалізу.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- Запобігання оклюзії після імплантації коронарного стента.

Застосування Іпатону® при вищевказаних показаннях рекомендується насамперед пацієнтам з непереносимістю чи алергією на ацетилсаліцилову кислоту або у разі неефективності лікування нею.

Спосіб застосування та дози. Звичайна доза для дорослих становить 1 таблетка 2 рази на добу (приймається під час їжі). Для пацієнтів похилого віку призначається звичайна доза для дорослих. Таблетки не розжовують, запивають достатньою кількістю рідини (вода, сік). Тривалість лікування встановлюють індивідуально.

З метою запобігання оклюзії після імплантації коронарного стента рекомендується розпочинати лікування безпосередньо перед або відразу після імплантації стента з прийому 1 таблетки Іпатону 2 рази на добу у комбінації з 100-325 мг ацетилсаліцилової кислоти на добу. Комбіноване лікування має тривати, щонайменше, протягом 1 місяця.

Побічна дія. Гіперемія та носові кровотечі – найчастіші геморагічні ускладнення.

В поодинок випадках виникали інтра- та постопераційні кровотечі.

Система кровотворення.

Нейтропенія, тяжка нейтропенія (<450/мм³ нейтрофільних лейкоцитів), агранулоцитоз (у перші три місяці лікування). Рідше може розвиватися кістково-мозкова аплазія, панцитопенія, тромбоцитопенія (<80000/мм³). В окремих випадках може виникати тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП, синдром Мошковича), а також гемолітична анемія .

Шлунково-кишковий тракт.

Здебільшого спостерігається нудота та діарея. Діарея загалом має помірний та нетривалий характер і виникає насамперед у перші три місяці лікування. Як правило, це побічне явище зникає протягом 1-2 тижнів без необхідності припинити лікування Іпатоном®. Дуже рідко можуть виникати діарейний коліт (у тому числі і лімфоцитарний коліт). Лікування слід припинити при тяжкій та тривалій формі цього захворювання.

Шкірні реакції.

Можуть виникати висипи на шкірі (макулопапульозні або кропив'янка, які часто супроводжуються свербіжем) загалом у перші три місяці лікування. Дерматологічні симптоми можуть поширюватися, хоча вони зникають у перші декілька днів після припинення лікування. Дуже рідко можуть розвиватися мультиформна еритема та синдром Стівенса-Джонсона.

Патологія печінки.

Рідко може виникати гепатит та холестатична жовтяниця у перший місяць лікування. Як правило, обидва захворювання успішно лікуються після припинення лікування Іпатоном®.

Імунологічні реакції.

Рідко розвивається гепатит та холестатична жовтяниця, наприклад, алергічні реакції, анафілаксія, набряк Квінке, артралгія, васкуліт, синдром червоного вовчака, нефропатія із підвищеною чутливістю, алергічна інтерстиціальна пневмонія.

Інші побічні явища.

Дуже рідко можуть виникати запаморочення, головний біль або біль з іншою локалізацією, периферична нейропатія, слабкість, зниження апетиту. Рідко може спостерігатися оціпеніння, зниження концентрації уваги, шум у вухах, тахікардія, нервозність.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до тиклопідину та/або інших інгредієнтів готової лікарської форми;
- геморагічний діатез;
- захворювання крові, що супроводжуються подовженням часу кровотечі;
- органічні ураження зі схильністю до кровотечі (загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, геморагічні інсульти в гострий та підгострий періоди);

- лейкопенія, тромбоцитопенія та агранулоцитоз (в т.ч. в анамнезі);
- лікування високими дозами гепарину;
- захворювання печінки з клінічними проявами гепатиту або жовтяниці;
- вагітність та період лактації;
- діти та підлітки у віці до 14 років.

За жодних обставин препарат не можна застосовувати як засіб профілактики тромбоемболії у здорових пацієнтів.

Передозування. *Симптоми:* випадків передозування не описано. Будь-яких додаткових проявів, окрім відомого впливу препарату на систему згортання крові, у разі передозування *тиклопідину* не очікується.

Лікування: при передозуванні доцільно видалити з організму залишки препарату, який ще не всмоктався (викликати штучне блювання) та зробити промивання шлунка.

Хворі потребують ретельного спостереження.

При виникненні кровотечі для пригнічення ефекту *тиклопідину* призначають десмопресин або трансфузію тромбоцитарної маси.

Особливості застосування. Препарат може спричинити тяжкі, а іноді і смертельні гематологічні негативні реакції (нейтропенія/агранулоцитоз, тромботична тромбоцитопенічна пурпура), а також геморагічні побічні дії лише за таких обставин:

- неналежний клінічний та гематологічний моніторинг;
- пізня діагностика та неналежний контроль за станом хворого при розвитку побічних явищ;
- одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів, які затримують агрегацію тромбоцитів, саліцилатів та антикоагулянтів. Однак у разі імплантації коронарного стента Іпатон слід застосовувати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (100 – 325 мг/доба) протягом, щонайменше, 1 місяця після хірургічного втручання.

На початку терапії, а також кожні 2 тижні протягом перших 3-х місяців лікування необхідно проводити гематологічний моніторинг (загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули, визначення рівня тромбоцитів, часу кровотечі).

При обґрунтованому припиненні лікування Іпатоном[®] у перші 3 місяці терапії слід провести повторне гематологічне дослідження протягом 15 днів після припинення терапії. Спостерігаються поодинокі випадки тяжких кровотворних побічних дій після 3-го місяця лікування тиклопідином.

У разі нейтропенії (рівень нейтрофільних гранулоцитів $< 1500/\text{мм}^3$), тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів $< 100\,000/\text{мм}^3$) слід негайно припинити лікування та вести гематологічний моніторинг стану пацієнта, доки показники не нормалізуються.

Рішення щодо поновлення лікування Іпатоном має ґрунтуватися на оцінці клінічних ознак та даних лабораторних досліджень.

У разі тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП, синдром Мошковича) можуть спостерігатися тромбоцитопенія, гемолітична анемія, неврологічні симптоми, порушення функції нирок та пропасниця. ТТП може розвиватися раптово і здебільшого виникає у перші 8 тижнів лікування. Оскільки тромботична тромбоцитопенічна пурпура може бути фатальною, слід завжди звертатися до гематолога при діагностиці цього захворювання чи підозрі на нього. Плазмаферез покращує прогнози щодо цього захворювання.

Препарат слід застосовувати з особливою обережністю під медичним наглядом у пацієнтів зі схильністю до крововиливів/кровотеч.

У разі запланованих хірургічних втручань (окрім випадків безперечної переваги антитромбоцитарної активності) через ризик надмірної кровотечі слід припинити застосування препарату, щонайменше, за 10 днів до запланованої операції.

У разі невідкладної хірургії ризик тривалого часу кровотечі можна зменшити шляхом призначення 0,5-1,0 мг/кг маси тіла метилпреднізолону внутрішньовенно (при потребі неодноразово) та/або 0,2-0,4 мкг/кг маси тіла десмопресину (вазопресину) та/або плазми, збагаченої тромбоцитами.

Оскільки тиклопідин інтенсивно метаболізується печінкою, лікування пацієнтів з патологією печінки вимагає особливої обережності, а також у певних випадках – зменшення дози. Лікування слід припинити при розвитку гепатиту чи жовтяниці. Застосування препарату протипоказане при тяжкій печінковій недостатності.

Тиклопідин добре переноситься при нирковій недостатності легкого та середнього ступеня тяжкості. При тяжкій нирковій патології виведення тиклопідину знижується, а концентрація в сироватці збільшується. Отже, може виникати потреба у зменшенні дози тиклопідину, або у разі геморагічних чи кровотворних побічних дій – припинення лікування.

Лікування слід припинити при виникненні тривалої та/або надмірної діареї і нудоти.

Пацієнтів слід попереджати про необхідність інформувати лікаря чи стоматолога про прийом Іпатону перед будь-яким хірургічним втручанням чи хірургічною стоматологічною маніпуляцією. Пацієнтів слід попереджати про необхідність негайно звертатися за медичною консультацією у разі будь-яких алергічних шкірних реакцій, кровотечі, гематоми, пропасниці, фарингіту, появи ран на слизовій оболонці ротової порожнини, болю у горлі, тривалої діареї, жовтяниці. Лікування слід припинити при виникненні будь-яких із зазначених побічних дій.

Слід негайно перевірити аналіз крові при появі пропасниці, фарингіту чи ран на слизовій оболонці ротової порожнини. Рішення про припинення чи продовження лікування має ґрунтуватися на оцінці результатів аналізу крові.

Іноді препарат може спричиняти запаморочення, слабкість, оціпеніння, шум у вухах і може знижувати здатність концентрувати увагу. Отже, обмеження або заборону керувати транспортними засобами та виконувати роботу із підвищеним ризиком нещасних випадків слід визначати індивідуально.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні тиклопідину у комбінації з такими препаратами:

- теофіліном (підвищується плазмовий рівень теофіліну). У разі, якщо спільне застосування необхідне, слід контролювати плазмовий рівень теофіліну;
- дигоксином (плазмовий рівень дигоксину зменшується приблизно на 15%);
- фенітоїном (плазмовий рівень фенітоїну збільшується). Рекомендується здійснювати моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові;
- циклоспорином (одночасний прийом може призвести до зменшення концентрації циклоспорино у плазмі, а отже, вимагає ретельного моніторингу).

Через підвищений ризик крововиливу одночасний прийом Іпатону® та нижчезазначених препаратів потребує особливої обережності та ретельнішого лабораторного моніторингу:

- нестероїдні протизапальні препарати;
- пероральні антикоагулянти (слід частіше перевіряти INR);
- гепаринові препарати (у разі нефракційованого гепарину необхідна частіша перевірка часу формування та активності тромбoplastини);
- антитромбоцитарні препарати, наприклад, похідні саліцилової кислоти.

У здорових пацієнтів тривале застосування фенобарбіталу не змінює антитромбоцитарну дію тиклопідину.

Клінічно значуща лікарська взаємодія на фоні одночасного прийому тиклопідину з бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів та діуретиками не спостерігалася.

Умови та термін зберігання. Зберігати при кімнатній температурі (до 25°C) в місцях, недоступних для дітей. Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; 2 блістери у картонних коробках.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Виробник. ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС., Угорщина.

Адреса. EGIS Pharmaceutical PLC.
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, HUNGARY.