

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ПАТОН® (IPATON®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 250 мг тиклопідину гідрохлориду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, кислота лимонна моногідрат, кислота стеаринова, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, макрогол 6000, титану діоксид (E 171), гіпромелоза.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери «E» та номером «421» з одного боку, білого або майже білого кольору без запаху.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби.

Код АТХ B01A C05.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Тиклопідин пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів і вивільнення тромбоцитарних факторів, подовжує час кровотечі, зменшує ретракцію кров'яного згустку, знижує рівень фібриногену та в'язкість крові, збільшує фільтраційну здатність цільної крові та еритроцитів.

Завдяки цим ефектам, що були продемонстровані у різних дослідженнях, препарат зменшує ризик розвитку артеріальних тромбозів, головним чином при порушеннях мозкового кровообігу та судинних захворюваннях нижніх кінцівок. Тиклопідин не впливає на згортання крові та фібриноліз.

Тиклопідин блокує агрегацію тромбоцитів шляхом пригнічення АДФ-залежного зв'язування фібриногену з глікопротеїнами ІІв/ІІа специфічними рецепторами мембран тромбоцитів. Препарат не впливає на функцію тромбоцитів, опосередковану циклооксигеназою та АМФ. Хоча біохімічний механізм дії та медіатори, що беруть у ньому участь, достатньо невідомі, пригнічення агрегації тромбоцитів відбувається лише *in vivo*; *in vitro* тиклопідин не впливає на функцію тромбоцитів.

У терапевтичній дозі тиклопідин пригнічує АДФ-індуковану (2,5 мкмоль/л) агрегацію тромбоцитів на 50-70 %. При пероральному застосуванні антиагрегантний ефект тиклопідину є дозозалежним аж до добової дози 500 мг, але він не може збільшуватися при подальшому підвищенні дози. При застосуванні тиклопідину в дозі 250 мг 2 рази на добу пригнічення агрегації тромбоцитів спостерігається через 2 дні, а максимальний ефект досягається на 5-8-й день. У більшості пацієнтів час кровотечі та інші показники функції тромбоцитів нормалізуються через тиждень після відміни препарату.

*Фармакокінетика.*

Після перорального застосування разової дози тиклопідин швидко і майже повністю всмоктується.

Максимальна концентрація у плазмі досягається приблизно через 2 години.

При застосуванні препарату після прийому їжі біодоступність препарату підвищується на 20 %. Стабільна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 7-10 днів прийому препарату в дозі 250 мг 2 рази на добу. Зв'язування тиклопідину з сироватковим альбуміном, ліпопротеїнами та  $\alpha$ -глікопротеїном становить 98 %. Здатність тиклопідину пригнічувати агрегацію тромбоцитів не залежить від концентрації препарату в плазмі крові. Тиклопідин значною мірою метаболізується у печінці з утворенням 20 неактивних метаболітів.

Приблизно 50-60 % прийнятої дози визначається у сечі, решта виводиться з калом. Період напіввиведення тиклопідину становить приблизно 30-50 годин.

*Пацієнти літнього віку.*

Кліренс тиклопідину з віком знижується. В осіб літнього віку кліренс тиклопідину знижується порівняно з особами молодшого віку у 2 рази.

У клінічних дослідженнях ефективність і безпека препарату не відрізнялися у пацієнтів літнього віку і молодших осіб.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

У пацієнтів з легким (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) або помірним (кліренс креатиніну 20-50 мл/хв) ступенем ниркової недостатності величина АУС тиклопідину збільшувалася на 28 % і 60 % відповідно, а плазмовий кліренс зменшувався на 37 % і 52 % відповідно. Проте статистично значущих відмінностей в АДФ-індукованій агрегації тромбоцитів не спостерігалось, а час кровотечі був значно подовжений лише у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю.

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

При прогресуючому цирозі печінки спостерігалися підвищені рівні тиклопідину.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Профілактика цереброваскулярних та серцево-судинних гострих ішемічних ускладнень у пацієнтів з порушеннями мозкового та периферичного артеріального кровообігу.
- Запобігання та корекція порушень функції тромбоцитів, спричинених штучним кровообігом під час хірургічних втручань та тривалого гемодіалізу.
- Запобігання підгострій оклюзії коронарного стента після його імплантації.

Застосування препарату при вищевказаних показаннях рекомендується насамперед пацієнтам з гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти або у разі неефективності лікування нею.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до тиклопідину або до будь-яких інших компонентів препарату;
- геморагічний діатез;
- органічні ураження, пов'язані зі схильністю до кровотеч, наприклад загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, гостра фаза геморагічного інсульту;
- захворювання крові, що супроводжуються подовженням часу кровотечі;
- тяжка печінкова недостатність;
- лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз в анамнезі.

За жодних обставин препарат не слід застосовувати для первинної профілактики тромбоемболії у здорових осіб.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Оскільки тиклопідин може змінювати ефекти деяких препаратів, необхідно з особливою обережністю застосовувати тиклопідин у комбінації з нижчезазначеними лікарськими засобами:

- Теофілін (тиклопідин підвищує плазмовий рівень теофіліну).

Якщо сумісне застосування цих препаратів необхідне, рекомендується пильне медичне спостереження і, у разі необхідності, контроль рівня теофіліну в плазмі крові. У разі необхідності дозу теофіліну необхідно коригувати на початку і наприкінці лікування тиклопідином.

- Дигоксин (може очікуватися незначне зниження ( $\approx 15\%$ ) рівня дигоксину в плазмі крові).
- Циклоспорин (одночасне застосування може призводити до зменшення концентрації циклоспорину у плазмі крові, а отже, потребує ретельного моніторингу останнього).
- Фенітоїн (рекомендується контроль плазмових рівнів фенітоїну). У деяких випадках сумісне застосування тиклопідину і фенітоїну може призводити до підвищення концентрації фенітоїну і до токсичних ефектів.

Через підвищений ризик кровотечі одночасне застосування тиклопідину та нижчезазначених препаратів потребує особливої обережності та ретельнішого контролю лабораторних показників:

- нестероїдні протизапальні засоби;
- пероральні антикоагулянти (необхідно частіше перевіряти INR);
- препарати гепарину (у разі нефракцінованого гепарину необхідно частіше перевіряти активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ));
- антитромбоцитарні препарати, наприклад, похідні саліцилової кислоти

У здорових осіб тривале застосування фенобарбіталу не впливає на антитромбоцитарну активність тиклопідину.

При одночасному застосуванні тиклопідину та бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів та діуретиків клінічно значуща лікарська взаємодія не спостерігалася.

Антациди, зменшуючи всмоктування препарату, знижують його концентрацію у плазмі крові.

Циметидин, блокуючи мікросомальне окислення, знижує кліренс препарату у 2 рази.

Тиклопідин не впливає на ступінь зв'язування пропранололу з білками крові.

Застосування препарату після їди підвищує біодоступність тиклопідину.

### **Особливості застосування.**

Препарат може спричиняти тяжкі, а іноді і летальні побічні реакції з боку крові (нейтропенія/агранулоцитоз, тромботична тромбоцитопенічна пурпура). Можуть також розвиватися геморагічні побічні реакції, але 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 засобів, що затримують агрегацію тромбоцитів, саліцилатів та антикоагулянтів. Однак у разі імплантації коронарного стента тиклопідин слід застосовувати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (100/325 мг/добу) протягом щонайменше 1 місяця після хірургічного втручання.

На початку терапії, а потім кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців лікування необхідно проводити гематологічний моніторинг (загальний аналіз крові, визначення лейкоцитарної формули, визначення рівня тромбоцитів, часу кровотечі). Якщо лікування препаратом довелося припинити протягом перших 3 місяців терапії, протягом 15 днів після припинення терапії необхідно провести повторне гематологічне дослідження. Спостерігалися поодинокі випадки тяжких побічних реакцій з боку системи кровотворення після 3-го місяця лікування тиклопідином.

У разі розвитку нейтропенії (кількість нейтрофільних гранулоцитів  $< 1500/\text{мм}^3$ ) або тромбоцитопенії (число тромбоцитів  $< 100000/\text{мм}^3$ ) слід негайно припинити лікування та контролювати показники аналізу крові, поки вони не нормалізуються.

Рішення щодо поновлення лікування препаратом повинно ґрунтуватися на оцінці клінічних ознак та даних лабораторних досліджень.

При розвитку тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП, синдром Мошковича) можуть спостерігатися тромбоцитопенія, гемолітична анемія, неврологічні симптоми, порушення функції нирок та пропасниці. ТТП може розвиватися дуже швидко, більшість випадків спостерігається у перші 8 тижнів лікування. Оскільки тромботична тромбоцитопенічна пурпура може бути летальною, слід завжди звертатися до гематолога при виявленні цього захворювання чи підозрі на нього. Плазмаферез поліпшує прогноз цього захворювання.

Препарат слід застосовувати з особливою обережністю і під медичним наглядом пацієнтам зі схильністю до кровотеч.

Перед запланованими хірургічними втручаннями – якщо зниження агрегації тромбоцитів небажане – застосування препарату слід припинити щонайменше за 10 днів до запланованої операції через ризик розвитку надмірної кровотечі.

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

Оскільки тиклопідин інтенсивно метаболізується у печінці, лікування пацієнтів з порушенням функції печінки потребує особливої обережності, а в певних випадках – зменшення дози. Лікування слід припинити при розвитку гепатиту або жовтяниці. Застосування препарату протипоказане при тяжкій печінковій недостатності.

Тиклопідин добре переноситься при нирковій недостатності легкого та середнього ступеня тяжкості. При тяжкій нирковій недостатності кліренс тиклопідину знижується, а концентрація сироватки крові збільшується. Отже, може виникати потреба у зменшенні дози тиклопідину або у разі геморагічних чи кровотворних побічних реакцій – у припиненні лікування.

Лікування слід припинити при виникненні стійкої та/або профузної діареї і нудоти.

Пацієнтів слід попереджати про необхідність інформувати лікаря чи стоматолога про прийом тиклопідину перед будь-яким хірургічним втручанням чи стоматологічною операцією. Пацієнтів слід попереджати про необхідність негайно звертатися по медичну допомогу у разі появи будь-яких алергічних шкірних реакцій, кровотечі, гематоми, пропасниці, фарингіту, виразок на слизовій оболонці ротової порожнини, болю у горлі, стійкої діареї та жовтяниці. При появі будь-яких зазначених побічних дій лікування слід припинити. При розвитку в процесі лікування пропасниці, фарингіту або виразок на слизовій оболонці порожнини рота необхідно негайно зробити аналіз крові. Рішення про припинення чи поновлення лікування препаратом буде залежати від оцінки показників гемограми.

Симптомами, що вказують на нейтропенію, можуть бути: пропасниця, біль у горлі, виразки ротової порожнини, тромбоцитопенія та/або порушення гемостазу (подовження часу кровотечі, синці, темні випорожнення) і гепатиту (жовтяниця, темна сеча, світлі випорожнення).

При застосуванні препарату можуть виникнути перехресні реакції гіперчутливості.

Перед застосуванням препарату пацієнтів треба обстежити на гіперчутливість до інших тієнопіридинів (наприклад клопідогрель, прасугрель). Тієнопіридини можуть викликати алергічні реакції від легкого до важкого ступеню, такі як висип, набряк Квінке або гематологічні перехресні реакції, такі як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти у яких виникала алергічна реакція або гематологічна реакція на один з тієнопіридинів, мають підвищений ризик виникнення аналогічної або іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується моніторинг ознак гіперчутливості у пацієнтів з алергією на тієнопіридини.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

У зв'язку з недостатнім досвідом застосування у період вагітності або годування груддю препарат протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

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

### ***Спосіб застосування та дози.***

З метою зниження частоти шлунково-кишкових розладів таблетки слід приймати під час їди.

Звичайна доза для дорослих становить 1 таблетку 2 рази на добу.

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

### ***Особливі групи пацієнтів.***

Пацієнти літнього віку можуть отримувати звичайні дози для дорослих.

Застосування препарату дітям не рекомендується.

### ***Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки.***

Під час лікування препаратом слід бути особливо обережними, а у деяких випадках знижувати його дозу.

При розвитку гепатиту або жовтяниці лікування повинно бути припинено. Застосування препарату протипоказано при тяжкій печінковій недостатності.

Корекція дози тиклопідину не потрібна при легкій і помірній нирковій недостатності.

При тяжкій нирковій недостатності може бути необхідним зменшити дозу тиклопідину або припинити лікування.

### ***Діти.***

Препарат не застосовувати для лікування дітей.

### ***Передозування.***

Дані досліджень на тваринах свідчать, що передозування препарату може спричиняти розвиток тяжкої шлунково-кишкової непереносимості.

При передозуванні рекомендується викликати блювання, промити шлунок та призначити підтримуюче лікування.

### ***Побічні реакції.***

Під час лікування тиклопідіном спостерігалися такі побічні реакції.

#### *З боку крові та лімфатичної системи:*

нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію.

У перші 3 місяці лікування спостерігалися головним чином тяжка нейтропенія абсагранулоцитоз. Може розвиватися аплазія кісткового мозку, панцитопенія, тромбоцитопенія (< 80000/мм<sup>3</sup>). В окремих випадках може виникати тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП, синдром Мошковича), а також гемолітична анемія асоційована з тромбоцитопенією; сепсис, внаслідок розвитку тяжкої нейтропенії; септичний шок, що може мати фатальні наслідки; гіпонатріємія.

#### *З боку імунної системи:*

можливий розвиток імунологічних реакцій різних типів, у тому числі алергічних реакцій, анафілактичних реакцій, набряк Квінке, артралгія, васкуліт, вовчакоподібний синдром, нефропатія, алергічний інтерстиціальний пневмоніт та еозинофілія.

#### *З боку нервової системи.*

Сонливість, запаморочення, головний біль або біль з іншою локалізацією, слабкість; шум у вухах, нервозність, зниження концентрації уваги, периферична нейропатія.

#### *З боку серцево-судинної системи.*

Пальпітація, тахікардія,

#### *З боку судинної системи.*

Гіперемія, гематоми, кровотечі. Носові кровотечі були найчастішими геморагічними ускладненнями. Пері- та постопераційні кровотечі; синці, гематурія; крововиливи під кон'юнктиву; внутрішньо мозкові крововиливи.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту.*

Можуть виникати коліти (у тому числі лімфоцитарний коліт)що супроводжуються тяжкою діареєю. При тяжкій та стійкій формі цього захворювання лікування препаратом слід припинити.

Головним чином спостерігається нудота та діарея. Діарея зазвичай має помірний та швидкоминучий характер і виникає насамперед у перші 3 місяці лікування. Як правило, це побічне явище зникає протягом 1-2 тижнів без необхідності припинити лікування препаратом.

Також може виникнути зниження апетиту, пептична виразка.

#### *З боку гепатобіліарної системи.*

Рідко у перший місяць лікування може розвинутися гепатити (гемолітична та/або холестатична жовтяниця). Як правило, обидва симптоми зникають після припинення лікування.

Фульмінантний гепатит.

Під час лікування тиклопідіном може спостерігатися підвищення рівня печінкових ферментів (підвищення активності ізольованої або неізольованої лужної фосфатази і трансаміназ в сироватці крові у два рази від норми).

Під час лікування препаратом може спостерігатися незначне підвищення рівня білірубіну в сироватці крові.

#### *З боку шкіри та підшкірної тканини.*

У перші 3 місяці лікування зазвичай можуть виникати шкірні висипання (макулопапульозні висипання або кропив'янка, що часто супроводжуються свербіжем). Дерматологічні симптоми можуть стати генералізованими, однак вони зникають у перші кілька днів після припинення лікування. Дуже рідко може розвинутися мультиформна еритема та синдром Стівенса-Джонсона, а також синдром Лайєлла.

#### *Загальні порушення та побічні реакції у місці введення.*

Лихоманка.

#### *Лабораторні показники*

**Ліпіди крові.** Підвищення рівня холестерол-ЛПВЩ, холестерол-ЛПНЩ, холестерол-ЛПДНЩ та тригліцеридів у сироватці крові на 8-10 % протягом 1-4 місяців лікування без подальшого прогресування під час продовження лікування. Показники співвідношення фракцій ліпопротеїдів (особливо ЛПВЩ /ЛПНЩ) залишаються незмінними. Дані клінічних досліджень свідчать, що цей ефект не залежить від віку, статі, вживання алкоголю, наявності діабету і не впливає на ризик виникнення серцево-судинних

захворювань.

*Інші побічні реакції.*

Рідко можуть виникати пропасниця, фарингіт, біль у горлі, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини, нефротичний синдром, артропатія.

Час кровотечі може збільшуватися у 2-5 разів порівняно з показником, який був до початку лікування.

Препарат може знижувати рівень фібриногену в крові. Протягом перших 4 місяців лікування може спостерігатися підвищення активності.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці!

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелді, 118-120, Угорщина.