

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІПАТОН®

(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 діоксиду (Е 171), гіпромелоза.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби.

Код АТХ В01А С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тиклопідин є інгібітором агрегації тромбоцитів. Він блокує агрегацію тромбоцитів, індуковану аденозинфосфатом (АДФ), шляхом пригнічення рецептора P2Y₁₂, наслідком чого є подовження часу кровотечі. Дія тиклопідину є дозозалежною. Не демонструє активності *in vitro*. Тиклопідин демонструє тільки ефекти *in vivo*, підтверджено наявність його активного метаболіту, що циркулює у крові. Не інгібує циклооксигеназу.

Тиклопідин є потужним інгібітором системи цитохрому Р450 (фермент CYP2B6), крім того, меншою мірою, але він також інгібує системи ферментів CYP2C19 і CYP2D6.

Час кровотечі за пробою Айві подовжується вдвічі. Подовження часу кровотечі без компресії відбувається не в тій же мірі.

У більшості пацієнтів час кровотечі та інші функції тромбоцитів нормалізуються протягом

одного тижня після припинення лікування.

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 терапевтичній дозі тиклопідин пригнічує АДФ-індуковану (2,5 мкмоль/л) агрегацію тромбоцитів на 50–70 %. Більш низькі дози викликають менш виражене інгібування агрегації тромбоцитів.

Зниження ризику серцево-судинних ускладнень, що спричиняє тиклопідин, вивчалось в різних сліпих контрольованих клінічних дослідженнях.

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.

Період напіввиведення становить приблизно 30–50 годин.

Антитромбоцитарна активність безпосередньо не пов'язана з рівнем речовини в плазмі крові. Тиклопідин метаболізується переважно в печінці, близько 50–60 % введеної дози виводиться з сечею, 20–30 % – з калом.

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. (Див. розділ «Особливості застосування»)

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до тиклопідину або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу, наведених у розділі «Склад»;
- геморагічний діатез;

- ураження органів, пов'язані зі схильністю до кровотеч, наприклад загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, гостра фаза геморагічного інсульту;
- захворювання системи кровотворення, що супроводжуються подовженням часу кровотечі;
- тяжка печінкова недостатність;
- лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз в анамнезі;
- нейтропенія (кількість нейтрофільних гранулоцитів $< 1\,500/\text{мм}^3$) або тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 100\,000/\text{мм}^3$).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

- нестероїдні протизапальні засоби (підвищена інгібуюча дія на агрегацію тромбоцитів і негативний вплив НПЗЗ на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки);
- інгібітори агрегації тромбоцитів (підвищення антиагрегантної активності щодо тромбоцитів);
- похідні саліцилової кислоти (особливо ацетилсаліцилова кислота) (посилення інгібуючої дії на агрегацію тромбоцитів та посилення дії похідних саліцилової кислоти на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки). Особливі випадки, пов'язані з імплантацією стентів, описані у розділі «Спосіб застосування та дози»;
- пероральні антикоагулянти (комбінований антикоагулянтний та антитромбоцитарний ефект). Необхідно частіше перевіряти міжнародне нормалізоване відношення (MNV).
- препарати гепарину (комбінована антикоагулянтна та антитромбоцитарна дія). У разі застосування нефракціонованого гепарину необхідно частіше перевіряти активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ);
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС): оскільки СИЗС впливають на активацію тромбоцитів і підвищують ризик кровотечі, одночасне застосування СИЗС з тиклопідидом слід проводити з обережністю;
- пентоксифілін: через підвищений ризик кровотечі одночасне застосування пентоксифіліну та тиклопідину слід проводити з обережністю.

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 (кліренс теофіліну знижується), що

пов'язано з ризиком передозування. Якщо сумісне застосування цих препаратів необхідне, рекомендується пильне медичне спостереження і, у разі потреби, контроль рівня теофіліну в плазмі крові. Якщо необхідно дозу теофіліну коригують на початку і наприкінці лікування тиклопідіном.

- Дигоксин: очікується помірне зниження ($\approx 15\%$) рівня дигоксину в плазмі крові (на терапевтичну ефективність це не впливає).

- Фенітоїн: дослідження *in vitro* показали, що тиклопідин не змінює зв'язування фенітоїну з білками плазми крові. Проте в умовах *in vivo* зв'язування з білками тиклопідину та його метаболітів не вивчалось. У деяких випадках сумісне застосування тиклопідину і фенітоїну може призводити до підвищення концентрації фенітоїну і до токсичних ефектів (рекомендується контроль рівнів фенітоїну в крові).

- Кетамін: супутнє застосування тиклопідину і кетаміну може призводити до підвищення рівнів кетаміну в плазмі крові, зокрема через те, що тиклопідин інгібує опосередкований білком CYP2B6 метаболізм кетаміну (див. розділ «Фармакодинаміка»).

- Циклоспорин: у дуже рідкісних випадках повідомлялося про зниження рівнів циклоспорину в крові. Через це при одночасному застосуванні слід контролювати рівень циклоспорину в крові.

Біологічний період напіввиведення антипірину, який метаболізується за участі системи цитохрому

P450, подовжується на 25 % при супутньому застосуванні з тиклопідіном. Це також слід очікувати для активних речовин з аналогічним метаболізмом. Корекція дози особливо необхідна на початку і після припинення супутнього застосування для активних речовин з вузьким терапевтичним вікном.

Супутнє застосування тиклопідину та антацидів призводить до зниження рівня тиклопідину в плазмі крові на 20–30%.

Тривала терапія циметидином значно підвищує рівень тиклопідину в плазмі крові.

У здорових осіб тривале застосування фенобарбіталу не змінює антитромбоцитарну активність тиклопідину.

На фоні супутнього застосування тиклопідину з бета-адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів та діуретиками ознаки клінічно значущої лікарської взаємодії не спостерігалися.

Дослідження *in vitro* доводять, що тиклопідин не впливає на ступінь зв'язування пропранололу з білками крові.

Особливості застосування.

Застосування лікарського засобу вимагає суворого дотримання цієї інструкції (див. розділи «Показання», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози»).

Тиклопідин в жодному разі не слід застосовувати для первинної профілактики тромбоемболії у здорових осіб.

Можуть виникати побічні ефекти у вигляді гематологічних порушень та їх наслідків (включаючи кровотечі). У післяреєстраційний період зафіксовано випадки розвитку агранулоцитозу, панцитопенії та рідкі випадки лейкозів. Лікарський засіб може спричиняти тяжкі, а іноді й летальні геморагічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»), особливо за таких обставин:

- неналежний клінічний моніторинг, пізня діагностика та неналежний контроль за станом хворого при розвитку побічних явищ;
- супутнє застосування антикоагулянтів або інгібіторів агрегації тромбоцитів (наприклад, саліцилатів, нестероїдних протизапальних препаратів).

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 робити розгорнутий аналіз крові, у тому числі контроль кількості тромбоцитів, кількісний аналіз крові, час кровотечі.

У разі розвитку нейтропенії (кількість нейтрофільних гранулоцитів $< 1\,500/\text{мм}^3$) або тромбоцитопенії (тромбоцитів $< 100\,000/\text{мм}^3$) слід негайно припинити лікування та контролювати показники аналізу крові (розгорнутий аналіз крові, у тому числі кількість тромбоцитів, кількісний аналіз, час кровотечі) до їх нормалізації.

Через тривалий період напіввиведення тиклопідину гідрохлориду в плазмі крові в усіх пацієнтів, які припиняють терапію препаратом з будь-якої причини протягом перших 90 днів терапії, рекомендується робити повторний аналіз крові з лейкоцитарною формулою через два тижні після припинення терапії. Показники аналізу крові, у тому числі якісний аналіз крові і кількість тромбоцитів, слід контролювати до їхньої нормалізації.

У всіх пацієнтів слід завжди контролювати появу клінічних ознак та симптомів можливих побічних ефектів, особливо в перші 3 місяці терапії.

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, стійкої діареї, а також побічних ефектів, які можуть вказувати на нейтропенію (пропасниця, біль у горлі, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини), тромбоцитопенію та (або) порушення гемостазу (тривала або незвична кровотеча, гематоми, пурпура, темні випорожнення) або ТТП (див. нижче), гепатит чи порушення функції печінки (жовтяниця, темна сеча, світлі випорожнення).

При появі будь-яких із зазначених побічних дій лікування слід припинити.

У разі 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 та клінічного стану.

Лікування слід припинити у разі виникнення стійкої та/або профузної діареї і нудоти.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП, синдром Мошковича)

У разі розвитку рідкісного та потенційно летального захворювання *тромботичної тромбоцитопенічної пурпури* (ТТП) можуть спостерігатися тромбоцитопенія, гемолітична анемія, неврологічні симптоми, подібні до клінічної картини транзиторної ішемічної атаки чи інсульту, порушення функції нирок та пропасниці. ТТП може розвиватися дуже швидко. Більшість випадків спостерігалися у перші 8 тижнів лікування.

Оскільки тромботична тромбоцитопенічна пурпура може бути летальною, слід завжди звертатися до гематолога у разі підозри на це захворювання та звертатися у спеціалізовані відділення. Плазмаферез поліпшує прогноз цього захворювання. Оскільки введення тромбоцитарної маси підвищує ризик тромбозу, його слід уникати.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки

Оскільки тиклопідин інтенсивно метаболізується в печінці, лікування вимагає особливої обережності. При підозрі на печінкову недостатність потрібно зробити функціональні проби печінки, особливо протягом першого місяця лікування. У разі розвитку гепатиту або жовтяниці лікування слід припинити та зробити функціональні проби печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

У контрольованих клінічних дослідженнях не виявлено жодних несподіваних проблем у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня. Досвід корекції дози препарату для пацієнтів з більш тяжким порушенням функції нирок відсутній. Проте для пацієнтів з порушенням функції нирок може потребуватися зниження дози тиклопідину або повне припинення лікування у разі виникнення геморагічних ускладнень або проблем з боку системи кровотворення.

Рішення про відновлення лікування тиклопідином має ґрунтуватися на оцінці клінічних ознак і лабораторних даних.

Перехресні реакції між тієнопіридинами

Перед застосуванням препарату пацієнтів треба обстежити на гіперчутливість до інших тієнопіридинів (наприклад клопідогрель, прасугрель), оскільки повідомлялося про розвиток перехресних алергічних реакцій між тієнопіридинами (див. Розділ «Побічні реакції»). Тієнопіридини можуть викликати алергічні реакції від легкого до тяжкого ступеня, такі як висип, набряк Квінке, або гематологічні перехресні реакції, такі як тромбоцитопенія і нейтропенія. Пацієнти, у яких раніше виникала алергічна реакція або гематологічна реакція на один з тієнопіридинів, мають підвищений ризик виникнення аналогічної або іншої реакції на інший тієнопіридин. Рекомендується моніторинг ознак перехресної реакції у пацієнтів з алергією на тієнопіридини.

Гемостаз

Тиклопідин слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, схильним до кровотеч. Забороняється одночасно застосовувати тиклопідин з гепаринами, пероральними антикоагулянтами або антитромбоцитарними препаратами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»). Препарат «Іпатон» може одночасно застосовуватися з вищезазначеними лікарськими засобами лише у виняткових випадках, під ретельним медичним та лабораторним контролем (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі навіть незначних хірургічних втручань (наприклад, видалення зубів) слід очікувати тривалої кровотечі.

Перед запланованими хірургічними втручаннями застосування препарату слід припинити щонайменше за 10 днів до операції через ризик розвитку надмірної кровотечі (за винятком випадків, коли антитромботична активність є вочевидь необхідною).

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Іноді лікарський засіб 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 встановлювати індивідуально.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

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.

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.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку можуть отримувати звичайні дози для дорослих.

Діти.

Препарат не застосовувати для лікування дітей.

Передозування.

З огляду на фармакодинамічні властивості тиклопідину, слід враховувати ризик кровотечі. У разі передозування рекомендується промити шлунок і проводити підтримувальне лікування.

У разі негайної потреби у корекції подовженого часу кровотечі переливання тромбоцитарної маси може спричинити зворотну дію ефектів тиклопідину (див. розділ «Особливості застосування»).

Тиклопідин не виводиться під час гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції наведені за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи ¹	Нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію, агранулоцитоз	Ізольована тромбоцитопенія або тромбоцитопенія, що супроводжується гемолітичною анемією у виключних випадках. Летальними ускладненнями агранулоцитозу можуть бути сепсис і септичний шок	Панцитопенія, аплазія кісткового мозку, тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), лейкоз, тромбоцитоз		

З боку імунної системи	-	-	-	Імунологічні реакції різних типів, наприклад: алергічні реакції, еозинофілія, анафілаксія, набряк Квінке, артралгія, васкуліт, вовчакоподібний синдром, алергічний інтерстиціальний пневмоніт, нефропатія як прояв підвищеної чутливості, що у деяких випадках призводить до розвитку ниркової недостатності.	Перехресні реакції підвищеної чутливості між тієнопіридами (такими як клопідогрель, прасугрель)
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Сенсорні порушення (периферична нейропатія)	Тинітус (шум у вухах)	-	-
З боку судинної системи	-	Гематоми, екхімози, епістаксія, гематурія, кон'юнктивальні кровотечі, періопераційні та післяопераційні кровотечі, крововиливи, іноді з летальними наслідками	Внутрішньомозкові крововиливи	-	-
З боку травної системи	Діарея, нудота	Пептична виразка	-	Тяжка діарея з колітом (включаючи лімфоцитарний коліт)	-
З боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівнів печінкових ферментів, підвищення рівнів лужної фосфатази і трансаміназ	Підвищення рівня білірубіну	Гепатит (цитолітичний та (або) холестатичний)	Випадки гепатиту з летальним вислідом, фульмінантний гепатит	-
З боку шкіри та підшкірної тканини	Шкірні висипи (макулопапульозні висипи або кропив'янка, що часто супроводжуються свербіжем), ці висипи можуть набувати генералізованого характеру	Ексфоліативний дерматит	-	Мультиформна еритема, синдром Стівенса - Джонсона, синдром Лаєлла	-
Загальні порушення та побічні реакції у місці введення	-	-	-	Лихоманка	-

Результати лабораторних та інструментальних досліджень	Підвищення сироваткових рівнів холестерину та тригліцеридів.				
--	--	--	--	--	--

¹ У двох великих клінічних дослідженнях, проведених за участі 2 048 пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою (ТІА)/інсультом, які отримували тиклопідин (багатоцентрові контрольовані клінічні випробування CATS і TASS), був проведений ретельний моніторинг клінічного аналізу крові (КАК).

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 адреса місця провадження його діяльності.

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