

ИНСТРУКЦИЯ
 ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трайкор

таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг

Фурнье Лабораториз Ирлэнд Лимитед, Ирландия
 АО «ВЕРОФАРМ», Россия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «___» 240920 20__ г

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания Перед тем как приступить к лечению препаратом Трайкор 145 мг, следует провести соответствующее лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии, например, при таких заболеваниях как неконтролируемый сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, нефротический синдром, диспротеинемия, обструктивные заболевания печени, последствия медикаментозной терапии, алкоголизм. У пациентов с гиперлипидемией, принимающих эстрогены или гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, необходимо выяснить, имеет ли гиперлипидемия первичную или вторичную природу. В таких случаях повышение концентрации липидов может быть вызвано приёмом эстрогенов.	Особые указания Перед тем как приступить к лечению препаратом Трайкор 145 мг, следует провести соответствующее лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии, например, при таких заболеваниях как неконтролируемый сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, нефротический синдром, диспротеинемия, обструктивные заболевания печени, последствия медикаментозной терапии, алкоголизм. У пациентов с гиперлипидемией, принимающих эстрогены или гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, необходимо выяснить, имеет ли гиперлипидемия первичную или вторичную природу. В таких случаях повышение концентрации липидов может быть вызвано приёмом эстрогенов.

Старая редакция	Новая редакция
Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симvastатином. В группе комбинации фенофибрата с симvastатином было продемонстрировано статистически незначимое уменьшение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых на 8 % по сравнению с монотерапией симvastатином (отношение рисков 0,92, 95 % ДИ 0,79-1,08, $P=0,32$; абсолютное снижение риска: 0,74 %). Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 2,3$ ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,88$ ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % в группе комбинации фенофибрата с симvastатином по сравнению с группой монотерапии симvastатином (отношение рисков 0,69, 95 % ДИ 0,49-0,97, $P=0,03$; абсолютное снижение риска: 4,95 %). Другой анализ подгруппы выявил статистически значимое различие между полами ($P=0,01$), указывающее на возможную пользу комбинированной терапии у мужчин	Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симvastатином. В группе комбинации фенофибрата с симvastатином было продемонстрировано статистически незначимое уменьшение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых событий на 8 % по сравнению с монотерапией симvastатином (отношение рисков 0,92, 95 % ДИ 0,79-1,08, $P=0,32$; абсолютное снижение риска: 0,74 %). Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 2,3$ ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,88$ ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % в группе комбинации фенофибрата с симvastатином по сравнению с группой монотерапии симvastатином (отношение рисков 0,69, 95 % ДИ 0,49-0,97, $P=0,03$; абсолютное снижение риска: 4,95 %). Другой анализ подгруппы выявил статистически значимое различие между полами ($P=0,01$), указывающее на возможную пользу комбинированной терапии у мужчин

Старая редакция	Новая редакция
($P=0,037$), но потенциально более высокий риск у женщин ($P = 0,069$) по сравнению к монотерапии симвастатином. 5-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование FIELD было проведено с участием 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат. Фенофибрат продемонстрировал статистически незначимое 11 % снижение первичного исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы (отношение рисков 0,89, 95 % ДИ 0,75-1,05, $P=0,16$) и статистически значимое 11 % снижение вторичного исхода общих заболеваний сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,89 % (0,80-0,99), $P=0,04$). Наблюдалось недостоверное увеличение общей смертности на 11 % (отношение рисков 1,11, 95% ДИ 0,95-1,29, $P=0,18$) и недостоверное увеличение смертности от ишемической болезни сердца на 19 % (отношение рисков 1,19, 95 % ДИ 0,90-1,57, $P=0,22$) при применении фенофибрата в сравнении с плацебо.	($P=0,037$), но потенциально более высокий риск у женщин ($P = 0,069$) по сравнению к монотерапии симвастатином. 5-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование FIELD было проведено с участием 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат. Фенофибрат продемонстрировал статистически незначимое 11 % снижение первичного исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы (отношение рисков 0,89, 95 % ДИ 0,75-1,05, $P=0,16$) и статистически значимое 11 % снижение вторичного исхода общих заболеваний сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,89 % (0,80-0,99), $P=0,04$). Наблюдалось недостоверное увеличение общей смертности на 11 % (отношение рисков 1,11, 95% ДИ 0,95-1,29, $P=0,18$) и недостоверное увеличение смертности от ишемической болезни сердца на 19 % (отношение рисков 1,19, 95 % ДИ 0,90-1,57, $P=0,22$) при применении фенофибрата в сравнении с плацебо.
Функция печени При приеме препарата Трайкор и других препаратов, снижающих концентрации липидов, у некоторых пациентов описано повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев такое повышение было временным, незначительным и бессимптомным. Рекомендуются контролировать активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ))	Функция печени При приеме препарата Трайкор и других препаратов, снижающих концентрации липидов, у некоторых пациентов описано повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев такое повышение было временным, незначительным и бессимптомным. Рекомендуются контролировать активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ))

Старая редакция	Новая редакция
каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор.	каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор.
<i>Панкреатит</i> Были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Возможными причинами панкреатита в этих случаях были: недостаточная эффективность препарата у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, прямое воздействие препарата, а также вторичные явления, связанные с наличием камней или образованием осадка в желчных протоках, сопровождающихся непроходимостью общего желчного протока.	<i>Панкреатит</i> Были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Возможными причинами панкреатита в этих случаях были: недостаточная эффективность препарата у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, прямое воздействие препарата, а также вторичные явления, связанные с наличием камней или образованием осадка в желчных протоках, сопровождающихся непроходимостью общего желчного протока.
<i>Мышцы</i> При приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без нарушений функции почек, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и нарушений функции почек в анамнезе.	<i>Мышцы</i> При приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без нарушений функции почек, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и нарушений функции почек в анамнезе.

Старая редакция	Новая редакция
Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. Риск развития рабдомиолиза может повышаться у пациентов с предрасположенностью к миопатии и/или рабдомиолизу, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем. Таким пациентам следует назначать препарат только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск развития рабдомиолиза. При приеме препарата Трайкор 145 мг одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна, особенно если пациент до начала лечения имел заболевание мышц. В связи с этим, совместное назначение препарата Трайкор 145 мг и статина допустимо только при наличии у пациента тяжелой смешанной дислипидемии и высокого сердечно-сосудистого риска, при отсутствии заболевания мышц в анамнезе и в условиях пристального контроля, направленного на выявление признаков развития токсического	Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. Риск развития рабдомиолиза может повышаться у пациентов с предрасположенностью к миопатии и/или рабдомиолизу, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем. Таким пациентам следует назначать препарат только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск развития рабдомиолиза. При приеме препарата Трайкор 145 мг одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна, особенно если пациент до начала лечения имел заболевание мышц. В связи с этим, совместное назначение препарата Трайкор 145 мг и статина допустимо при наличии у пациента смешанной дислипидемии и высокого сердечно-сосудистого риска, при отсутствии заболевания мышц в анамнезе и в условиях пристального контроля, направленного на выявление признаков развития токсического влияния на

Старая редакция	Новая редакция
влияния на мышечную ткань. <i>Почечная функция</i> В случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуются определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. <i>Гематологические нарушения</i> После начала терапии фенофибратом у пациентов наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение количества лейкоцитов. Однако, при длительном применении препарата значения данных показателей стабилизируются. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получавших фенофибрат. На протяжении первых двенадцати месяцев с момента начала терапии препаратом Трайкор рекомендуется периодический контроль уровня эритроцитов и лейкоцитов. <i>Реакции гиперчувствительности</i> <i>Гиперчувствительность немедленного типа</i> В ходе пострегистрационного применения фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения анафилаксии и ангионевротического отека. В некоторых случаях подобные реакции представляли собою угрозу для жизни пациента и требовали проведения неотложной терапии. В случае, если наблюдаются признаки или	мышечную ткань. <i>Почечная функция</i> В случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуются определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. <i>Гематологические нарушения</i> После начала терапии фенофибратом у пациентов наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение количества лейкоцитов. Однако, при длительном применении препарата значения данных показателей стабилизируются. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получавших фенофибрат. На протяжении первых двенадцати месяцев с момента начала терапии препаратом Трайкор рекомендуется периодический контроль уровня эритроцитов и лейкоцитов. <i>Реакции гиперчувствительности</i> <i>Гиперчувствительность немедленного типа</i> В ходе пострегистрационного применения фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения анафилаксии и ангионевротического отека. В некоторых случаях подобные реакции представляли собою угрозу для жизни пациента и требовали проведения неотложной терапии. В случае, если наблюдаются признаки или

Старая редакция	Новая редакция
симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение фенофибрата. <i>Гиперчувствительность замедленного типа</i> В ходе пострегистрационного применения фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения серьезных нежелательных реакций на лекарственный препарат со стороны кожи, включавших в себя синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, а также лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Такие реакции развивались в течение периода времени, продолжительность которого составляла от нескольких дней до нескольких недель с момента начала терапии фенофибратом. Случаи возникновения DRESS-синдрома, сопровождались кожными реакциями, таким как сыпь или эксфолиативный дерматит, и сочетанием эозинофилии и лихорадочного состояния с вовлечением в процесс почечной, печеночной или дыхательной систем. При возникновении подозрения на серьезные нежелательные реакции на лекарственный препарат со стороны кожи необходимо прекратить применение фенофибрата и проводить специфическое лечение. <i>Тромбоэмболические осложнения</i> В ходе проведения исследования FIELD в группе пациентов, получавших фенофибрат, наблюдалась сравнительно более высокая	симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение фенофибрата. <i>Гиперчувствительность замедленного типа</i> В ходе пострегистрационного применения фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения серьезных нежелательных реакций на лекарственный препарат со стороны кожи, включавших в себя синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, а также лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Такие реакции развивались в течение периода времени, продолжительность которого составляла от нескольких дней до нескольких недель с момента начала терапии фенофибратом. Случаи возникновения DRESS-синдрома, сопровождались кожными реакциями, такими как сыпь или эксфолиативный дерматит, и сочетанием эозинофилии и лихорадочного состояния с вовлечением в процесс почечной, печеночной или дыхательной систем. При возникновении подозрения на серьезные нежелательные реакции на лекарственный препарат со стороны кожи необходимо прекратить применение фенофибрата и проводить специфическое лечение. <i>Тромбоэмболические осложнения</i> В ходе проведения исследования FIELD в группе пациентов, получавших фенофибрат, наблюдалась сравнительно более высокая

Старая редакция	Новая редакция
частота возникновения легочной эмболии и тромбоза глубоких вен, нежели в группе пациентов, получавших плацебо. Из 9795 пациентов, включенных в исследование FIELD, 4900 пациентов были рандомизированы в группу плацебо и 4985 пациентов - в группу фенофибрата. В группе пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 48 случаев (1,0 %) возникновения тромбоза глубоких вен, а в группе пациентов, получавших фенофибрат, зарегистрировано 67 подобных случаев (1,4 %); $P=0,074$. В группе пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 32 случая (0,7 %) возникновения легочной эмболии; в группе пациентов, получавших фенофибрат - 53 случая (1,0 %); $P=0,022$.	частота возникновения легочной эмболии и тромбоза глубоких вен, нежели в группе пациентов, получавших плацебо. Из 9795 пациентов, включенных в исследование FIELD, 4900 пациентов были рандомизированы в группу плацебо и 4985 пациентов - в группу фенофибрата. В группе пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 48 случаев (1,0 %) возникновения тромбоза глубоких вен, а в группе пациентов, получавших фенофибрат, зарегистрировано 67 подобных случаев (1,4 %); $P=0,074$. В группе пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 32 случая (0,7 %) возникновения легочной эмболии; в группе пациентов, получавших фенофибрат - 53 случая (1,0 %); $P=0,022$.
<i>Парадоксальное снижение содержания холестерина ЛПВП</i> В клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении описаны случаи выраженного снижения содержания холестерина ЛПВП (менее 2 мг/дл) после начала терапии фибратами у пациентов с сахарным диабетом и без диабета. Снижение содержания холестерина ЛПВП сопровождалось снижением содержания аполипопротеина A1. Такое снижение обычно развивалось в период от 2-х недель до нескольких лет после начала применения фибратов. Содержание холестерина ЛПВП оставалось низким до тех пор, пока продолжалась терапия фибратом. После прекращения терапии фибратом отмечался быстрый и устойчивый ответ.	<i>Парадоксальное снижение содержания холестерина ЛПВП</i> В клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении описаны случаи выраженного снижения содержания холестерина ЛПВП (менее 2 мг/дл) после начала терапии фибратами у пациентов с сахарным диабетом и без диабета. Снижение содержания холестерина ЛПВП сопровождалось снижением содержания аполипопротеина A1. Такое снижение обычно развивалось в период от 2-х недель до нескольких лет после начала применения фибратов. Содержание холестерина ЛПВП оставалось низким до тех пор, пока продолжалась терапия фибратом. После прекращения терапии фибратом отмечался быстрый и устойчивый ответ.

Старая редакция	Новая редакция
Клиническое значение такого снижения содержания холестерина ЛПВП не установлено. Рекомендуется контролировать уровень содержания холестерина ЛПВП в течение нескольких первых месяцев после начала терапии фибратом. При выраженном снижении содержания холестерина ЛПВП следует отменить препарат и продолжить контроль содержания ЛПВП до его возвращения к исходным значениям. Повторно назначать фибраты таким пациентам не следует.	Клиническое значение такого снижения содержания холестерина ЛПВП не установлено. Рекомендуется контролировать уровень содержания холестерина ЛПВП в течение нескольких первых месяцев после начала терапии фибратом. При выраженном снижении содержания холестерина ЛПВП следует отменить препарат и продолжить контроль содержания ЛПВП до его возвращения к исходным значениям. Повторно назначать фибраты таким пациентам не следует.

Руководитель группы регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз»



Щуклин М.