

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ

15Р-002450/08-03 12 21

СОГЛАСОВАНО

Трайкор®

таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг

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

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « ____ » 03 12 21 20 ____ г

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Во время плацебо-контролируемых клинических исследований наблюдались следующие нежелательные эффекты, классифицируемые следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных): <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Редкие: снижение гемоглобина и лейкоцитов. <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> Редкие: реакции гиперчувствительности. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Нечастые: головная боль. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Нечастые: тромбоз эмболия (тромбоз эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен	Побочное действие Во время плацебо-контролируемых клинических исследований наблюдались следующие нежелательные эффекты, классифицируемые следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных): <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Редкие: снижение гемоглобина и лейкоцитов. <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> Редкие: реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции). <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Нечастые: головная боль. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Нечастые: тромбоз эмболия (тромбоз эмболия

Старая редакция	Новая редакция
нижних конечностей)**. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Частые: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм). Нечастые: панкреатит*. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> Частые: повышение активности сывороточных трансаминаз. Нечастые: холелитиаз. Редкие: гепатит. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Нечастые: кожные реакции гиперчувствительности (например, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница). Редкие: алоpecia, реакции фоточувствительности. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Нечастые: поражения мышц (например, диффузная миалгия, миозит, спазм мышц и мышечная слабость). <i>Нарушения со стороны половых органов:</i> Нечастые: эректильная дисфункция. <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> Очень частые: повышение уровня гомоцистеина в крови*** Нечастые: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Редкие: повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови. * В рандомизированном, плацебо-	легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей)**. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Частые: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм). Нечастые: панкреатит*. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> Частые: повышение активности сывороточных трансаминаз. Нечастые: холелитиаз. Редкие: гепатит. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Нечастые: кожные реакции гиперчувствительности (например, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница). Редкие: алоpecia, реакции фоточувствительности. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Нечастые: поражения мышц (например, диффузная миалгия, миозит, спазм мышц и мышечная слабость). <i>Нарушения со стороны половых органов:</i> Нечастые: эректильная дисфункция. <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> Очень частые: повышение уровня гомоцистеина в крови*** Нечастые: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Редкие: повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови.

Старая редакция	Новая редакция
контролируемом клиническом исследовании FIELD, проведенном у 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат, было выявлено статистически значимое увеличение частоты случаев панкреатита (0,8 %, 40 из 4895 пациентов) по сравнению с 0,5 % в группе плацебо (23 из 4900 пациентов); $P=0,031$. ** Сообщалось о статистически значимом повышении частоты развития тромбоэмболии легочной артерии (0,7 % (32 из 4900 пациентов) в группе, принимавшей плацебо, по сравнению с 1,1 % (53 из 4895 пациентов) в группе пациентов, принимавших фенофибрат; $P=0,022$) и о статистически незначимом повышении частоты развития тромбоза глубоких вен (при применении плацебо: 1,0 % (48 из 4900 пациентов); при применении фенофибрата: 1,4 % (67 из 4895 пациентов); $P=0,074$). *** Среднее увеличение уровня гомоцистеина в крови у пациентов, получавших фенофибрат, составило 6,5 $\mu\text{моль/л}$ и имело обратимый эффект при прекращении лечения фенофибратом. Повышенный риск тромбоза глубоких вен может быть связан с увеличением уровня гомоцистеина. Однако, клиническая значимость вышеописанного явления не установлена. В период постмаркетингового применения поступали спонтанные сообщения о ряде побочных эффектов. По имеющимся данным установить точную частоту этих эффектов невозможно, поэтому она классифицируется как «частота неизвестна». <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> утомляемость. <i>Нарушения со стороны дыхательной</i>	* В рандомизированном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании FIELD, проведенном у 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат, было выявлено статистически значимое увеличение частоты случаев панкреатита (0,8 %, 40 из 4895 пациентов) по сравнению с 0,5 % в группе плацебо (23 из 4900 пациентов); $P=0,031$. ** Сообщалось о статистически значимом повышении частоты развития тромбоэмболии легочной артерии (0,7 % (32 из 4900 пациентов) в группе, принимавшей плацебо, по сравнению с 1,1 % (53 из 4895 пациентов) в группе пациентов, принимавших фенофибрат; $P=0,022$) и о статистически незначимом повышении частоты развития тромбоза глубоких вен (при применении плацебо: 1,0 % (48 из 4900 пациентов); при применении фенофибрата: 1,4 % (67 из 4895 пациентов); $P=0,074$). *** Среднее увеличение уровня гомоцистеина в крови у пациентов, получавших фенофибрат, составило 6,5 $\mu\text{моль/л}$ и имело обратимый эффект при прекращении лечения фенофибратом. Повышенный риск тромбоза глубоких вен может быть связан с увеличением уровня гомоцистеина. Однако, клиническая значимость вышеописанного явления не установлена. В период постмаркетингового применения поступали спонтанные сообщения о ряде побочных эффектов. По имеющимся данным установить точную частоту этих эффектов невозможно, поэтому она классифицируется как «частота неизвестна». <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> утомляемость.

Старая редакция	Новая редакция
<i>системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких.</i> <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха, осложнения холелитиаза (например, холецистит, холангит, желчная колика).</i> <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: тяжелые кожные реакции (например, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).</i> <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз.</i>	<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких.</i> <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха, осложнения холелитиаза (например, холецистит, холангит, желчная колика).</i> <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: тяжелые кожные реакции (например, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).</i> <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз.</i>
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Пероральные антикоагулянты</i> Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. В начале лечения фенофибратом рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов приблизительно на треть с последующим постепенным подбором дозы. Подбор дозы рекомендуется проводить под контролем МНО (международного нормализованного отношения). <i>Циклоспорин</i> Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. Поэтому необходимо тщательно контролировать состояние почечной функции у таких пациентов и отменить фенофибрат в случае серьезного изменения лабораторных	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Пероральные антикоагулянты</i> Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. В начале лечения фенофибратом рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов (варфарина) приблизительно на треть с последующим постепенным подбором дозы. Подбор дозы рекомендуется проводить под контролем МНО (международного нормализованного отношения). <i>Циклоспорин</i> Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. Поэтому необходимо тщательно контролировать состояние почечной функции у таких пациентов и отменить фенофибрат в случае

Старая редакция	Новая редакция
показателей. <i>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и другие фибраты</i> При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань (см. раздел «Особые указания»). <i>Правастатин</i> Одновременное применение фенофибрата (в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата) и правастатина (40 мг 1 раз в сутки) в течение 10 дней у 23 здоровых добровольцев сопровождалось увеличением средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) правастатина на 36 % (диапазон изменений: от снижения на 69 % до увеличения на 321 %) и увеличением средней величины площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) правастатина на 28 % (диапазон изменений: от снижения на 54 % до увеличения на 128 %). При одновременном применении правастатина с фенофибратом также наблюдалось увеличение средней C_{max} основного метаболита правастатина (3-альфа-гидрокси-изо-правастатина) на 55 % (диапазон изменений: от снижения на 32 % до увеличения на 314 %) и увеличение средней величины AUC основного метаболита правастатина на 39 % (диапазон изменений: от снижения на 24 % до увеличения на 261	серьезного изменения лабораторных показателей. <i>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и другие фибраты</i> При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань (см. раздел «Особые указания»). <i>Правастатин</i> Одновременное применение фенофибрата (в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата) и правастатина (40 мг 1 раз в сутки) в течение 10 дней у 23 здоровых добровольцев сопровождалось увеличением средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) правастатина на 36 % (диапазон изменений: от снижения на 69 % до увеличения на 321 %) и увеличением средней величины площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) правастатина на 28 % (диапазон изменений: от снижения на 54 % до увеличения на 128 %). При одновременном применении правастатина с фенофибратом также наблюдалось увеличение средней C_{max} основного метаболита правастатина (3-альфа-гидрокси-изо-правастатина) на 55 % (диапазон изменений: от снижения на 32 % до увеличения на 314 %) и увеличение средней величины AUC основного метаболита правастатина на 39 % (диапазон изменений:

Старая редакция	Новая редакция
%). <i>Симвастатин</i> В клиническом исследовании фенофибрат применялся в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата, 1 раз в сутки в течение 10 дней. На 10й день к фенофибрату был добавлен симвастатин в дозе 40 мг. Средняя величина AUC симвастатиновой кислоты, основного активного метаболита, на фоне приема фенофибрата, снижалась на 42 % (диапазон изменений: от снижения на 77 % до увеличения на 50 %). Фенофибрат не влиял (0 %) на среднюю величину C_{max} симвастатиновой кислоты (диапазон изменений: от снижения на 67 % до увеличения на 92 %). Средняя минимальная концентрация (C_{min}) фенофибровой кислоты увеличилась на 14 % (диапазон изменений: от снижения на 7 % до увеличения на 48 %) после применения симвастатина, что свидетельствует об отсутствии влияния симвастатина в дозе 40 мг на концентрацию фенофибровой кислоты в плазме крови.	от снижения на 24 % до увеличения на 261 %). <i>Симвастатин</i> В клиническом исследовании фенофибрат применялся в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата, 1 раз в сутки в течение 10 дней. На 10й день к фенофибрату был добавлен симвастатин в дозе 40 мг. Средняя величина AUC симвастатиновой кислоты, основного активного метаболита, на фоне приема фенофибрата, снижалась на 42 % (диапазон изменений: от снижения на 77 % до увеличения на 50 %). Фенофибрат не влиял (0 %) на среднюю величину C_{max} симвастатиновой кислоты (диапазон изменений: от снижения на 67 % до увеличения на 92 %). Средняя минимальная концентрация (C_{min}) фенофибровой кислоты увеличилась на 14 % (диапазон изменений: от снижения на 7 % до увеличения на 48 %) после применения симвастатина, что свидетельствует об отсутствии влияния симвастатина в дозе 40 мг на концентрацию фенофибровой кислоты в плазме крови.
<i>Аторвастатин</i> Одновременное применение фенофибрата (в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата) и аторвастатина (20 мг) один раз в сутки в течение 10 дней у 22 здоровых добровольцев мужского пола сопровождалось снижением на 14 % средней величины AUC аторвастатина (диапазон изменений: от снижения на 67 % до увеличения на 44 %). Среднее значение C_{max} аторвастатина не изменялось (0 %) (диапазон изменений: от снижения на 60 % до увеличения на 136 %). При совместном многократном приеме фенофибрата и аторвастатина не выявлены значимые фармакокинетические изменения	<i>Аторвастатин</i> Одновременное применение фенофибрата (в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата) и аторвастатина (20 мг) один раз в сутки в течение 10 дней у 22 здоровых добровольцев мужского пола сопровождалось снижением на 14 % средней величины AUC аторвастатина (диапазон изменений: от снижения на 67 % до увеличения на 44 %). Среднее значение C_{max} аторвастатина не изменялось (0 %) (диапазон изменений: от снижения на 60 % до увеличения на 136 %). При совместном многократном приеме фенофибрата и аторвастатина не выявлены

Старая редакция	Новая редакция
средней величины AUC (снижение на 2,3 %; диапазон изменений: от снижения на 39 % до увеличения на 40 %) или средней величины C_{max} (снижение на 3,8 %; диапазон изменений: от снижения на 29 % до увеличения на 42 %) фенофибровой кислоты.	значимые фармакокинетические изменения средней величины AUC (снижение на 2,3 %; диапазон изменений: от снижения на 39 % до увеличения на 40 %) или средней величины C_{max} (снижение на 3,8 %; диапазон изменений: от снижения на 29 % до увеличения на 42 %) фенофибровой кислоты.
<i>Розувастатин</i> Одновременное применение фенофибрата (67 мг 3 раза в сутки) и розувастатина (10 мг 1 раз в сутки) в течение 7 дней не приводило к клинически значимому изменению концентрации обоих действующих веществ в плазме крови.	<i>Розувастатин</i> Одновременное применение фенофибрата (67 мг 3 раза в сутки) и розувастатина (10 мг 1 раз в сутки) в течение 7 дней не приводило к клинически значимому изменению концентрации обоих действующих веществ в плазме крови.
<i>Эзетимиб</i> В фармакокинетическом исследовании, при одновременном применении с фенофибратом концентрация общего эзетимиба увеличивалась примерно в 1,5 раза. Данное повышение расценивается как клинически незначимое. Эффективность и безопасность фенофибрата при одновременном применении с эзетимибом была изучена в клиническом исследовании. Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил) изучено не было (см. инструкцию по применению препарата эзетимиб).	<i>Эзетимиб</i> В фармакокинетическом исследовании, при одновременном применении с фенофибратом концентрация общего эзетимиба увеличивалась примерно в 1,5 раза. Данное повышение расценивается как клинически незначимое. Эффективность и безопасность фенофибрата при одновременном применении с эзетимибом была изучена в клиническом исследовании. Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил) изучено не было (см. инструкцию по применению препарата эзетимиб).
<i>Секвестранты желчных кислот</i> Абсорбция фибратов уменьшается холестирамином.	<i>Секвестранты желчных кислот</i> Абсорбция фибратов уменьшается холестирамином.
<i>Эстрогены</i> Эстрогены могут привести к повышению уровня липидов.	<i>Эстрогены</i> Эстрогены могут привести к повышению уровня липидов.
<i>Производные тиазолидиндиона (глитазоны)</i> При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого	<i>Производные тиазолидиндиона (глитазоны)</i> При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о

Старая редакция	Новая редакция
парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. <i>Изоферменты цитохрома P450</i> Исследования микросом из печени человека <i>in vitro</i> показали, что фенофибрат и фенофибровая кислота не являются ингибиторами следующих изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2). В терапевтических концентрациях эти соединения являются слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов.	нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. <i>Изоферменты цитохрома P450</i> Исследования микросом из печени человека <i>in vitro</i> показали, что фенофибрат и фенофибровая кислота не являются ингибиторами следующих изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2). В терапевтических концентрациях эти соединения являются слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов.

Руководитель группы регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз»



Щуклин М.