

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трайкор, 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фенофибрат.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 145 мг фенофибрата микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, лактоза, соевый лецитин (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с надписью «145» на одной стороне и логотипом на другой стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Трайкор показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение.
- Для лечения вторичной гиперлипопротеинемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипопротеинемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Необходимо продолжать соблюдать гипохолестеринемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для взрослых составляет – 145 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Пациенты, принимающие по 1 капсуле фенофибрата микронизированного 200 мг или по одной таблетке фенофибрата микронизированного 160 мг в сутки, могут перейти на прием одной таблетки препарата Трайкор 145 мг без дополнительной корректировки дозы.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты без нарушений функции почек

Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). Эффективность терапии следует оценивать по концентрации липидов (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) в сыворотке крови. При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии.

Пациенты с нарушениями функции печени

В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Фенофибрат не следует применять при тяжелой почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²).

Если расчетная скорость клубочковой фильтрации составляет от 30 до 59 мл/мин/1,73 м², доза не должна превышать 100 мг стандартного фенофибрата или 67 мг микронизированного фенофибрата один раз в день.

Если в течение периода наблюдения расчетная скорость клубочковой фильтрации устойчиво снижается до < 30 мл/мин/1,73 м², лечение фенофибратом следует прекратить.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Трайкор у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Трайкор принимают в любое время дня, независимо от времени приема пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фенофибрату, соевым бобам, арахису или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции печени – класс С по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии).
- Тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата).
- Наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном.

- Заболевания желчного пузыря в анамнезе.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применяют препарат у пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА)-редуктазы.

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 приемом эстрогенов.

Функция печени

При приеме фенофибрата и других препаратов, снижающих концентрации липидов, у некоторых пациентов описано повышение активности «печеночных» трансаминаз. В большинстве случаев такое повышение было временным, незначительным и бессимптомным. Рекомендуется контролировать активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ]) через 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.

Панкреатит

Были описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. 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.

Мышцы

При приеме фенофибрата 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. 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 фенофибратом 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 фенофибрата 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 фенофибрата 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 мышечную ткань.

Почечная функция

Фенофибрат противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (см. раздел 4.3).

Фенофибрат следует применять с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации от 30 до 59 мл/мин/1,73 м² необходима корректировка дозы (см. раздел 4.2).

Сообщалось об обратимом повышении уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов, получавших фенофибрат в виде монотерапии или в комбинации со статинами. Повышение концентрации креатинина, в целом, было стабильным в течение времени без признаков дальнейшего увеличения концентрации креатинина в сыворотке крови при длительной терапии, с тенденцией к возврату к начальным значениям после отмены лечения.

В ходе клинических исследований у 10% пациентов отмечалось повышение уровня креатинина более 30 мкмоль/л по сравнению с его исходным значением при одновременном приеме фенофибрата и симвастатина по сравнению с 4,4% пациентов, получавших статин в качестве монотерапии. У 0,3% пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечалось клинически значимое повышение уровня креатинина до значений >200 мкмоль/л.

Лечение должно быть отменено в случае увеличения концентрации креатинина > 50% от верхней границы нормы. Рекомендуется определять концентрацию креатинина на протяжении первых 3 месяцев после начала лечения, а также периодически после его окончания.

Гематологические нарушения

После начала терапии фенофибратом у пациентов наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение количества лейкоцитов. Однако, при длительном приеме препарата значения данных показателей стабилизируются. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получавших фенофибрат. На протяжении первых 12 месяцев с момента начала терапии фенофибратом рекомендуется периодический контроль уровня эритроцитов и лейкоцитов.

Реакции гиперчувствительности

Гиперчувствительность немедленного типа

В ходе пострегистрационного приема фенофибрата были зарегистрированы случаи возникновения анафилаксии и ангионевротического отека. В некоторых случаях подобные реакции представляли особую угрозу для жизни пациента и требовали проведения неотложной терапии.

В случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить прием фенофибрата.

Гиперчувствительность замедленного типа

В ходе пострегистрационного приема 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 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 прием фенофибрата и проводить специфическое лечение.

Парадоксальное снижение содержания холестерина ЛПВП

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.

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Трайкор содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Препарат Трайкор содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат Трайкор содержит соевый лецитин. Пациентам с аллергией на арахис, арахисовое масло, соевый лецитин или родственные продукты в анамнезе не следует принимать этот препарат (в связи с риском развития реакции гиперчувствительности; см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

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 уровня международного нормализованного отношения (МНО).

Циклоспорин

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 показателей.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и другие фибраты

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.

Правастатин

Одновременный прием 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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация –

время» (AUC) правастатина на 28 % (диапазон изменений: от снижения на 54 % до увеличения на 128 %). При одновременном приеме правастатина с фенофибратом также наблюдалось увеличение средней максимальной концентрации ($C_{\max}$) 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 %).

Симвастатин

В клиническом исследовании фенофибрат принимался в дозе, эквивалентной 145 мг фенофибрата, 1 раз в сутки в течение 10 дней. На десятый 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.

Аторвастатин

Одновременный прием 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 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.

Розувастатин

Одновременный прием 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.

Эзетимиб

В фармакокинетическом исследовании, при одновременном приеме с фенофибратом концентрация общего эзетимиба увеличивалась примерно в 1,5 раза. Данное повышение расценивается как клинически незначимое. Эффективность и безопасность фенофибрата при одновременном приеме 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).

Секвестранты желчных кислот

Абсорбция фибратов уменьшается холестирамином.

Эстрогены

Эстрогены могут привести к повышению уровня липидов.

Производные тиазолидиндиона (глитазоны)

При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о 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.

Изоферменты цитохрома P450

Исследования микросом из печени человека *in vitro* 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, принимающие фенофибрат 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о приеме фенофибрата беременными. В исследованиях, проведенных на мышах, крысах и кроликах, тератогенный эффект фенофибрата не наблюдался. Эмбриотоксичность отмечалась при назначении в ходе доклинических испытаний доз, токсичных для материнского организма. При приеме препарата в высоких дозах отмечались пролонгация периода беременности и осложнения при родах.

Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому принимать препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Лактация

Недостаточно информации об экскреции фенофибрата и/или его метаболитов в грудное молоко. Нельзя исключить риск для грудных детей. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

В доклинических исследованиях репродуктивной токсичности не выявлено эффектов при использовании фенофибрата на фертильность животных. Однако, наблюдалась обратимая

гипоспермия и вакуолизация яичек, а также незрелость яичников в исследовании токсичности на молодых собаках при многократном введении фенофибровой кислоты.

Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Трайкор не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Во время плацебо-контролируемых клинических исследований наблюдались следующие нежелательные реакции, частота возникновения классифицировалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: снижение гемоглобина, снижение лейкоцитов.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции).

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: тромбоз (тромбоз легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей)**.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм).

Нечасто: панкреатит*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности сывороточных трансаминаз.

Нечасто: холелитиаз

Редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожные реакции гиперчувствительности (например, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница).

Редко: алопеция, реакции фоточувствительности.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: поражения мышц (например, диффузная миалгия, миозит, судороги и мышечная слабость).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: повышение уровня гомоцистеина в крови***.

Нечасто: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Редко: повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови.

* 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 тромбоза 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 пациентов, получавших фенофибрат, составило 6,5 мкмоль/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».

Нарушения со стороны нервной системы: утомляемость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха, осложнения холелитиаза (например, холецистит, холангит, желчная колика).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: тяжелые кожные реакции (например, многоформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: (+375 17) 242-00-29

Электронная почта: gcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Республиканское Государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pharm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются только единичные сообщения о передозировке. В большинстве случаев о симптомах передозировки не сообщалось.

Лечение

Специфичный антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; фибраты.

Код АТХ: C10AB05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Активируя РАПП-альфа (альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), фенофибрат усиливает липолиз и выведение из плазмы крови атерогенных липопротеинов с высокой концентрацией триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза апопротеинов СIII. Активация РАПП-альфа также приводит к усилению синтеза апопротеинов AI и AII.

Фенофибрат является производным фиброевой кислоты, способность которой изменять содержание липидов в организме человека опосредована активацией РАПП-альфа.

Описанные выше эффекты фенофибрата на липопротеиды приводят к уменьшению концентрации фракции липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), к числу которых относится апопротеин В, и увеличению концентрации фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), к числу которых относятся апопротеины AI и AII.

Кроме того, за счет коррекции нарушений синтеза и катаболизма ЛПОНП фенофибрат повышает клиренс ЛПНП и снижает содержание плотных и небольшого размера частиц ЛПНП, повышение которых наблюдается у пациентов с атерогенным фенотипом липидов, частым нарушением у пациентов с риском ишемической болезни сердца.

В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20–25 % и триглицеридов на 40–55 % и повышает концентрацию ЛПВП-холестерина на 10–30 %. У пациентов с гиперхолестеринемией, у которых концентрация ЛПНП-холестерина снижается на 20–35 % применение фенофибрата приводило к снижению соотношений: «общий холестерин/ЛПВП-

холестерин», «ЛПНП-холестерин/ЛПВП-холестерин» и «Апо В/Апо АI», или к снижению уровня не-ЛПВП-холестерина, являющихся маркерами атерогенного риска.

Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПНП-холестерина и триглицеридов, применение фенофибрата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипопротеинемию, например, при сахарном диабете 2-го типа.

Во время лечения фенофибратом могут значительно уменьшиться и даже полностью исчезнуть внесосудистые отложения холестерина (сухожильные и туберозные ксантомы).

У пациентов с повышенным уровнем фибриногена, получивших лечение фенофибратом, отмечено значительное снижение данного показателя, также, как и у пациентов с повышенным уровнем липопротеинов. Другие маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, также уменьшаются при лечении фенофибратом.

Для пациентов с дислипидемией и гиперурикемией дополнительное преимущество заключается в урикозурическом эффекте фенофибрата, приводящем к снижению концентрации мочевой кислоты приблизительно на 25 %.

В ходе клинического исследования и в экспериментах на животных было показано, что фенофибрат снижает агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом, арахидоновой кислотой и эпинефрином.

Влияние фенофибрата на прогрессирование микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа было показано в международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Клиническая эффективность и безопасность

В исследовании ACCORD (ветвь «ACCORD-eye») в подгруппе, включавшей 1593 пациента с сахарным диабетом 2 типа, прогрессирование диабетической ретинопатии на 3 и более пунктов по международной шкале (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Severity Scale – ETDRS) было выявлено у 6,5 % пациентов, получавших комбинированную гипوليлипидемическую терапию, включавшую симвастатин и фенофибрат, в сравнении с 10,2 % пациентов, получавших симвастатин и плацебо (ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,42–0,87; $P = 0,006$).

Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии (3,6 % по сравнению с 5,2 %, $P = 0,0003$) в исследовании FIELD.

Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Клинические рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симвастатином. В группе комбинации фенофибрата с симвастатином 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 симвастином (отношение рисков 0,92, 95 % доверительный интервал [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 симвастатином по сравнению с группой монотерапии симвастатином (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 ($P = 0,037$), но потенциально более высокий риск у женщин ($P = 0,069$) по сравнению с монотерапией 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.

Тромбоэмболические осложнения

В ходе проведения исследования FIELD в группе пациентов, получавших фенофибрат, наблюдалась сравнительно более высокая 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 %); $P = 0,022$.

5.2. Фармакокинетические свойства

Трайкор, 145 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержат 145 мг микронизированного фенофибрата в виде наночастиц.

Исходный фенофибрат в плазме крови не обнаруживается. Основным плазменным метаболитом является фенофибровая кислота.

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 часа после приема внутрь. При длительном применении концентрация препарата в плазме крови остается стабильной независимо от индивидуальных особенностей пациента.

В отличие от предыдущих лекарственных форм фенофибрата, максимальная концентрация в плазме крови и общее действие фенофибрата в виде наночастиц не зависят от времени приема пищи. Поэтому препарат Трайкор 145 мг можно принимать в любое время независимо от приема пищи.

Распределение

Фенофибровая кислота прочно связывается с альбумином плазмы крови (более 99 %).

Биотрансформация

После приема внутрь фенофибрат быстро гидролизруется эстеразами. В плазме крови обнаруживается только основной активный метаболит фенофибрата – фенофибровая кислота. Фенофибрат не является субстратом для изофермента CYP3A4 и не принимает участия в микросомальном метаболизме.

Элиминация

Период полувыведения фенофибровой кислоты – около 20 часов.

Выводится, главным образом, почками в виде фенофибровой кислоты и конъюгата глюкуронида. В течение 6 дней фенофибрат выводится практически полностью. Общий клиренс фенофибровой кислоты, определяемый у пожилых пациентов, не изменяется.

Препарат не кумулируется после однократного приема и при длительном приеме.

При гемодиализе не выводится.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек скорость клиренса фенофибровой кислоты значительно снижается, в связи с чем соединение может аккумулироваться при многократном использовании.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] от 30 до 60 мл/мин) клиренс и объем распределения при пероральном приеме фенофибровой кислоты увеличиваются по сравнению со здоровыми добровольцами (2,1 л/ч и 95 л в сравнении с 1,1 л/ч и 30 л, соответственно). У пациентов с умеренным нарушением функции почек требуется коррекция дозы. Если более низкая дозировка отсутствует, то фенофибрат не рекомендован к приему.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) применение фенофибрата противопоказано (см. раздел 4.3.).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились.

Лица пожилого возраста

Риск побочных реакций на препарат Трайкор может быть выше у пациентов с нарушением функции почек, поскольку фенофибровая кислота в значительной степени выводится почками. Воздействие фенофибровой кислоты не зависит от возраста. В виду того, что распространенность нарушений функции почек среди пациентов пожилого возраста выше,

дозирование препарата следует проводить с учетом функции почек (см. разделы 4.2., 4.3.). Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов при применении препарата Трайкор.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе трехмесячного доклинического перорального исследования на крысах с фенофибровой кислотой, активным метаболитом фенофибрата, наблюдалось токсическое воздействие на скелетные мышцы (особенно те, которые богаты медленно сокращающимися мышечными волокнами типа I – окислительными), дегенерация сердечной ткани, анемия и снижение массы тела. Токсического воздействия на скелетные мышцы не наблюдалось при дозах до 30 мг/кг (примерно в 17 раз больше системной экспозиции при максимальной рекомендуемой дозе для человека). При дозе, примерно в 3 раза превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека, не наблюдалось никаких признаков кардиотоксичности. У собак, получавших препарат в течение 3 месяцев, наблюдались обратимые случаи язв и эрозий желудочно-кишечного тракта. В данном исследовании не было отмечено никаких повреждений желудочно-кишечного тракта при дозе, примерно в 5 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека.

Исследования мутагенности фенофибрата дали отрицательный результат.

У крыс и мышей при высоких дозах наблюдались опухоли печени, что было связано с пролиферацией пероксисом. Эти проявления специфичны для мелких грызунов и не наблюдались у других видов животных. Данные результаты не имеют последствий для терапевтического применения у людей.

В ходе исследований на мышах, крысах и кроликах не было выявлено случаев тератогенного действия. Эмбриотоксические эффекты наблюдались при дозах, соответствующих уровню токсического воздействия для матери. При применении высоких доз наблюдалось удлинение срока беременности и трудности во время родов.

В ходе исследования токсичности многократного применения фенофибровой кислоты у молодых собак наблюдались обратимая гипоспермия, вакуолизация яичек и незрелость яичников. Однако в исследованиях фертильности у животных, проведенных с применением фенофибрата, не было обнаружено влияния на фертильность.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Сахароза

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая силикатированная

Гипромеллоза

Докузат натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт, титана диоксид, тальк, лецитин соевый, камедь ксантановая.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал блистер. По 1, 2, 3, 5, 9, 10 блистеров в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

По 14 таблеток в ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал блистер. По 2, 6, 7 блистеров в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Эбботт Лэбораториз ГмбХ

30173, г. Ганновер, Фройндаallee 9А

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

На территории Российской Федерации

ООО «Эбботт Лэбораториз»,

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

abbott-russia@abbott.com

На территории Республики Казахстан

ТОО «Абботт Казахстан»

050060, г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90

Телефон: +7 (727) 244-75-44

Электронная почта: pv.kazakhstan@abbott.com

На территории Республики Беларусь и Республики Армения

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская конфедерация) в Республике Беларусь

220073, г. Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503

Телефон: (+375 17) 259-12-95

Также сообщить в Абботт о нежелательной реакции при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).

Электронная почта: pv.cis@abbott.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Трайкор доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.