ЛП-№(007693)-(РГ-RU) от 21.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трилекса, 37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Трилекса, 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор.

Трилекса, 37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, оранжево-розового цвета, содержит 37,5 мг ивакафтора, 25 мг тезакафтора и 50 мг элексакафтора.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, светло-голубого цвета, содержит 75 мг ивакафтора.

Трилекса, 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, оранжево-розового цвета, содержит 75 мг ивакафтора, 50 мг тезакафтора и 100 мг элексакафтора.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, светло-голубого цвета, содержит 150 мг ивакафтора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Трилекса, 37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Таблетки,37,5 мг + 25 мг + 50 мг (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор):

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета.

Таблетки, 75 мг (ивакафтор):

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Круглые цилиндрические таблетки с двояковыпуклой верхней и нижней поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого цвета.

Трилекса, 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Таблетки,75 мг + 50 мг + 100 мг (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор):

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета.

Таблетки, 150 мг (ивакафтор):

Круглые цилиндрические таблетки с двояковыпуклой верхней и нижней поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого цвета, с риской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Трилекса показан для лечения муковисцидоза (МВ) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше, имеющих по крайней мере одну мутацию *F508del* в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) или мутацию в гене CFTR, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro* (см. раздел 5.1).

Если генотип пациента неизвестен, следует использовать одобренный учреждением здравоохранения генетический тест для выявления по крайней мере одной мутации *F508del* или мутации, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro.*

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Если генотип пациента неизвестен, следует применять точный и проверенный метод генотипирования для подтверждения наличия хотя бы одной мутации *F508del* или мутации, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro.*

Рекомендованная доза для взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и старше

Рекомендуемая доза для взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и старше указана в таблице 1.

Утреннюю и вечернюю дозу следует принимать с интервалом примерно 12 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Таблица 1. Рекомендованная доза для взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и старше

Возраст	Утренняя доза	Вечерняя доза
От 6 до 12 лет и массой тела менее 30 кг	Две таблетки, каждая из которых содержит 37,5 мг ивакафтора + 25 мг тезакафтора + 50 мг элексакафтора	Одна таблетка, содержащая 75 мг ивакафтора
От 6 до 12 лет и массой тела более 30 кг	Две таблетки, каждая из которых содержит 75 мг ивакафтора + 50 мг тезакафтора + 100 мг элексакафтора	Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора
12 лет и старше	Две таблетки, каждая из которых содержит 75 мг ивакафтора + 50 мг тезакафтора + 100 мг элексакафтора	Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора

Пропуск дозы

Если с момента пропущенной утренней или вечерней дозы прошло 6 часов или менее, пациенту следует принять как можно скорее дозу по первоначальному графику.

Если прошло более 6 часов:

- с момента пропуска **утренней** дозы пациент должен принять пропущенную дозу как можно скорее и **не** принимать вечернюю дозу. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время.
- с момента пропуска **вечерней** дозы, пациенту **не** следует принимать пропущенную дозу. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время.

Не следует принимать утреннюю и вечернюю дозы в одно и тоже время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Клинические исследования препарата, содержащего фиксированную комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафто и ивакафтор у пациентов в возрасте 65 лет и старше не проводились.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется (см. Таблицу 2 и раздел 5.2). Необходимо тщательно следить за показателями функциональных печеночных проб (см. раздел 4.4 и 4.8).

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) лечение препаратом не рекомендуется. В ходе клинического исследования, в котором приняли участие 11 добровольцев с нарушениями функции печени средней степени тяжести, у одного участника отмечено повышение общего и прямого билирубина более, чем в 2 раза относительно верхней границы нормы (ВГН), у второго участника - повышение прямого билирубина более, чем в 4,5 раза относительно ВГН. Применение препарата Трилекса у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести целесообразно только в том случае, когда существует явная медицинская необходимость, а ожидаемая польза превышает риски. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести препарат следует применять в сниженной дозе, соблюдая меры предосторожности (см. Таблицу 2 и раздел 5.2). Необходимо тщательно следить за показателями функциональных “печеночных” проб (см. раздел 4.4).

Применение препарата, содержащего фиксированную комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалось, однако ожидается, что экспозиция будет выше, чем у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата Трилекса противопоказано (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Таблица 2. Рекомендованные дозы препарата Трилекса у пациентов с нарушением функции печени:

Легкая степень (класс А по шкале Чайлд-Пью)	**Нарушения средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью)**	**Тяжелая степень (класс С по шкале Чайлд-Пью)**
Коррекция дозы не проводится	Применение препарата Трилекса целесообразно,	Применение противопоказано (см.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	только, если существует явная медицинская необходимость, а ожидаемая польза превышает риски. Препарат Трилекса следует принимать с осторожностью в сниженной дозе по следующей схеме: • День 1: необходимо принять две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром • День 2: необходимо принять одну таблетку, содержащую ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром • Следует продолжить чередовать схему приема в день 1 и день 2. • Не следует принимать вечернюю дозу	раздел 4.3)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	таблетки, содержащую ивакафтор.	

Пациенты, принимающие лекарственные препараты, являющиеся ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A

В таблице 3 описана рекомендуемая коррекция дозы препарата Трилекса при совместном приеме с мощными (например, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин) или умеренными (например, флуконазол, эритромицин) ингибиторами изофермента CYP3A. Во время терапии препаратом Трилекса следует избегать употребления пищи и напитков, содержащих грейпфрут (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

Таблица 3. Коррекция дозы при совместном приеме препарата Трилекса с умеренными и мощными ингибиторами изофермента CYP3A

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A				
	День 1	**День 2**	**День 3**	**День 4***
Утренняя доза	Две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор	Одна таблетка, содержащая ивакафтор	Две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор	Одна таблетка, содержащая ивакафтор
Вечерняя доза^	Нет приема			
*Следует продолжать чередовать прием двух таблеток, содержащих ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, и одной таблетки, содержащей ивакафтора, в разные дни. ^Не следует принимать вечернюю дозу таблетки, содержащей ивакафтор.				
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A				
	День 1	**День 2**	**День 3**	**День 4#**
Утренняя доза	Две таблетки, содержащие ивакафтор +	Нет приема	Нет приема	Две таблетки, содержащие ивакафтор +

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	тезакафтор + элексакафтор			тезакафтор + элексакафтор
Вечерняя доза^	Нет приема			
[#]Следует продолжать принимать по две таблетки, содержащих ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, два раза в неделю с интервалом примерно в 3–4 дня. ^Не следует принимать вечернюю дозу ивакафтора.				

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования препарата, содержащего фиксированную комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и терминальной стадией почечной недостаточности не проводились. Не рекомендуется корректировать дозу у пациентов с легким (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от 60 до <90 мл/мин/1,73 м^2) или умеренным (рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м^2) нарушением функции почек. С осторожностью следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) или терминальной стадией почечной недостаточности (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата, содержащего фиксированную комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, у детей в возрасте младше 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь; таблетки следует проглатывать целиком. Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки ивакафтора 150 мг.

Необходимо сообщить пациентам, что препарат Трилекса лучше всего усваивается организмом вместе с пищей, содержащей жиры. Типичная диета при МВ удовлетворяет этому требованию. К таким продуктам относятся, например, яйца, сливочное масло, арахисовое масло, цельномолочные продукты (такие как цельное молоко, сыр и йогурт) и т.д. (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам (ивакафтору, тезакафтору, элексакафтору) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Повышение активности “печеночных” трансаминаз и поражение печени

Сообщалось о развитии печеночной недостаточности, которая привела к трансплантации, у пациента с циррозом печени и портальной гипертензией во время приема препарата, содержащего фиксированную комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор. Следует избегать применение препарата Трилекса у пациентов с ранее существовавшим прогрессирующим заболеванием печени (например, цирроз, портальная гипертензия, асцит, печеночная энцефалопатия) за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает риски. В случае назначения препарата таким пациентам, следует тщательно следить за их состоянием после начала терапии (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

У пациентов с МВ, принимавших препарат, содержащий фиксированную комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, наблюдалось изолированное повышение активности “печеночных” трансаминаз и билирубина. В некоторых случаях повышение активности “печеночных” трансаминаз было связано с сопутствующим повышением общего билирубина и/или международного нормализованного отношения (МНО) и привело к госпитализации пациентов для проведения вмешательств, в том числе пациентов, у которых в анамнезе не было ранее существовавшего заболевания печени.

У всех пациентов рекомендуется проводить оценку биохимических показателей функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин) до начала терапии препаратом Трилекса, каждые 3 месяца в течение первого года лечения и затем ежегодно. В случае значительного повышения показателей функции печени, например, активности АЛТ/АСТ в 5 раз выше ВГН, или АЛТ/АСТ в 3 раза выше ВГН в сочетании с билирубином, превышающим ВГН в 2 раза, следует прекратить прием препарата и тщательно контролировать результаты лабораторных исследований до нормализации показателей. После нормализации биохимических показателей функции печени необходимо оценить соотношение “польза-риск” от возобновления терапии препаратом. Для пациентов, имеющих в анамнезе заболевания гепатобилиарной системы или повышение показателей функциональных проб печени, следует рассмотреть вопрос о более частом мониторинге (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A

Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A значительно снижает экспозицию ивакафтора, а также может снизить экспозицию тезакафтора и элексакафтора и привести к снижению терапевтической эффективности препарата Трилекса. Поэтому совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.2).

Одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP3A

При совместном применении с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A экспозиция ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора повышается. Поэтому при совместном применении с умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP3A дозу препарата Трилекса следует уменьшить (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.2).

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

Применение препарата Трилекса у пациентов с МВ, перенесших трансплантацию органов, не изучалось. В связи с этим, препарат не рекомендуется назначать пациентам, перенесшим трансплантацию органов. Информация о взаимодействии с часто применяемыми иммунодепрессантами представлена в разделе 4.5.

Катаракта

Известны случаи приобретенного помутнения хрусталика глаза у пациентов детского возраста, получавших терапию препаратами, содержащими ивакафтор. Хотя в некоторых случаях присутствовали и другие факторы риска (такие как прием кортикостероидов, воздействие облучения), нельзя исключать потенциальный риск, связанный с приемом ивакафтора. У пациентов детского возраста, начинающих терапию препаратом Трилекса, рекомендуется проводить исходные и последующие офтальмологические обследования (см. разделы 5.1 и 5.3).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вероятность влияния других препаратов на комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор

Индукторы изофермента CYP3A

Ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор являются субстратами CYP3A (ивакафтор является чувствительным субстратом изофермента CYP3A). Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A может привести к снижению экспозиции и, как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

следствие, снижению эффективности препарата Трилекса. Совместный прием ивакафтора с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A, значительно снижал экспозицию ивакафтора (площадь под кривой «концентрация-время», AUC) на 89%. Предполагается, что экспозиции тезакафтора и элексакафтора будут снижаться при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A. Поэтому совместное применение препарата Трилекса с мощными индукторами изофермента CYP3A не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Примеры мощных индукторов изофермента CYP3A:

- рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

Ингибиторы изофермента CYP3A

Совместный прием с итраконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A, увеличивал AUC элексакафтора в 2,8 раза, и AUC тезакафтора в 4,0-4,5 раза. При совместном применении с итраконазолом и кетоконазолом AUC ивакафтора увеличивалась в 15,6 раза и 8,5 раза соответственно. При совместном приеме с мощными ингибиторами изофермента CYP3A доза препарата Трилекса должна быть снижена (см. разделы 4.2,4.4 и 5.2).

Примеры мощных ингибиторов изофермента CYP3A:

- кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол;
- телитромицин и кларитромицин.

Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A может увеличивать AUC тезакафтора и элексакафтора примерно в 1,9-2,3 раза и 2,1 раза соответственно. Совместное применение с флуконазолом увеличивало AUC ивакафтора в 2,9 раза. При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A доза препарата Трилекса должна быть снижена (см. разделы 4.2, 4.4 и раздел 5.2):

- флуконазол;
- эритромицин.

Совместный прием препарата Трилекса с грейпфрутовым соком, который содержит один или несколько компонентов, умеренно ингибирующих изофермент CYP3A, может увеличить экспозицию ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора; поэтому во время лечения препаратом Трилекса следует избегать приема пищи или напитков, содержащих грейпфрут (см. раздел 4.2).

Ципрофлоксацин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Ципрофлоксацин не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию ивакафтора или тезакафтора и, как ожидается, не повлияет на экспозицию элексакафтора. Поэтому коррекция дозы не требуется при одновременном применении препарата Трилекса с ципрофлоксацином (см. раздел 5.2).

Возможность взаимодействия с белками-транспортерами

В исследованиях *in vitro* было показано, что элексакафтор является субстратом для эффлюксных белков-транспортеров *P*-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), но не является субстратом для OATP1B1 или OATP1B3. Предполагается, что сопутствующее применение ингибиторов *P*-гликопротеина и BCRP не окажет существенного влияния на экспозицию элексакафтора из-за его высокой внутренней проникающей способности и низкой вероятности выведения в неизмененном виде.

В исследованиях, проведенных *in vitro*, было показано, что тезакафтор является субстратом для транспортера захвата OATP1B1, эффлюксных транспортеров *P*-гликопротеина и BCRP. Тезакафтор не является субстратом для OATP1B3. Предполагается, что сопутствующее применение ингибиторов OATP1B1, *P*-гликопротеина или BCRP не окажет существенного влияния на экспозицию тезакафтора из-за его высокой внутренней проникающей способности и низкой вероятности выведения в неизмененной форме.

Однако, экспозиция M2-TEZ (метаболита тезакафтора) может увеличиваться при применении ингибиторов *P*-гликопротеина, поэтому при применении ингибиторов *P*-гликопротеина (например, циклоспорина) с комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор следует соблюдать осторожность.

По данным исследований, проведенных *in vitro,* ивакафтор не является субстратом для OATP1B1, OATP1B3 или *P*-гликопротеина. В условиях *in vitro* ивакафтор и его метаболиты являются субстратами BCRP. В связи с высокой внутренней проникающей способностью и низкой вероятностью экскреции в неизмененном виде, предполагается, что совместное применение ингибиторов BCRP не повлияет на экспозицию ивакафтора и M1-IVA, в то время как любые потенциальные изменения экспозиции M6-IVA не будут клинически значимыми.

Возможное влияние комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор на другие лекарственные препараты

Субстраты изофермента CYP2C9

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Ивакафтор может ингибировать изофермент CYP2C9, поэтому при совместном применении препарата Трилекса с варфарином рекомендуется надлежащий мониторинг МНО. К другим лекарственным препаратам, экспозиция которых может быть увеличена на фоне приема препарата Трилекса, относятся глимепирид и глипизид; эти препараты следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Транспортеры

Совместное применение ивакафтора или комбинации ивакафтор + тезакафтор с дигоксином, чувствительным субстратом *P*-гликопротеина, увеличивало AUC дигоксина в 1,3 раза, что согласуется со слабым ингибированием *P*-гликопротеина ивакафтором. Прием препарата Трилекса может увеличить системную экспозицию лекарственных препаратов, которые являются чувствительными субстратами *P*-гликопротеина, что может усилить или увеличить продолжительность их терапевтического эффекта и возникновение нежелательных реакций. При одновременном приеме с дигоксином или другими субстратами *P*-гликопротеина с узким терапевтическим диапазоном, такими как циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус, следует соблюдать осторожность и вести надлежащий мониторинг (см. раздел 5.2).

Элексакафтор и M23-ELX ингибируют захват OATP1B1 и OATP1B3 по данным исследований, проведенных в условиях *in vitro*. Совместное применение препарата Трилекса может увеличивать экспозицию лекарственных препаратов, являющихся субстратами этих транспортеров, таких как статины, глибурид, натеглинид и репаглинид. При одновременном применении с субстратами OATP1B1 или OATP1B3 следует соблюдать осторожность и проводить надлежащий мониторинг (см. раздел 5.2). Билирубин является субстратом OATP1B1 и OATP1B3.

Гормональные контрацептивы

Было проведено исследование совместного применения препарата, содержащего фиксированную комбинацию доз ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, и ивакафтор, с этинилэстрадиолом/левоноргестрелом, в ходе которого установлено, что препарат не оказывает клинически значимого влияния на действие перорального контрацептива. Не ожидается, что препарат Трилекса окажет влияние на эффективность пероральных контрацептивов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Имеются ограниченные и неполные данные клинических исследований о риске, связанном с приемом препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, или его отдельных компонентов, ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора, у беременных женщин. Несмотря на отсутствие исследований влияния одновременного применения ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора на репродуктивную функцию животных, были проведены отдельные исследования влияния каждого активного компонента препарата Трилекса на размножение и развитие у беременных крыс и кроликов (см. раздел 5.3).

Поскольку исследования репродуктивной токсичности на животных не всегда предсказывают воздействие на человека, препарат Трилекса следует применять во время беременности только в случае очевидной необходимости, когда ожидаемая польза превышает возможный риск применения.

Лактация

Информация о присутствии ивакафтора, тезакафтора или элексакафтора в материнском молоке, влиянии на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или на выработку молока у матери отсутствует. Ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор выделяются с молоком у кормящих крыс. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате Трилекса и любые потенциальные нежелательные реакции для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, от приема препарата Трилекса или патологического состояния матери (см. раздел 5.3).

Препарат Трилекса следует применять в период грудного вскармливания только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Не было проведено исследований влияния на фертильность при применении комбинации элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора; однако, описаны отдельные исследования для элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора (см. раздел 5.3).

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

У некоторых пациентов прием препарата Трилекса может вызывать головокружение. Пациентам, испытывающим головокружение, следует воздержаться от управления

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

транспортным средством, работы с механизмами или любой деятельности, требующей повышенной концентрации, до исчезновения симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Следующие клинически значимые нежелательные реакции подробно описаны в других разделах инструкции:

- Повышение активности “печеночных” трансаминаз и поражение печени (см. раздел 4.4).
- Катаракта (см. раздел 4.4).

Опыт применения в клинических исследованиях

Поскольку клинические исследования проводятся в разных условиях, частота развития нежелательных реакций, наблюдаемая в рамках клинических исследований лекарственного препарата, не может напрямую сравниваться с частотой, наблюдаемой в рамках клинических исследований другого лекарственного препарата, и может не отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата, содержащего комбинацию ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор, составлен на основе данных 510 пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше, которые принимали участие в двух контролируемых исследованиях терапии с применением двойного слепого метода в течение 24 недель и 4 недель (исследования 1 и 2). Пациенты, соответствующие критериям отбора, также смогли принять участие в открытом дополнительном исследовании безопасности (продолжительностью до 96 недель). В двух контролируемых исследованиях в общей сложности 257 пациентов в возрасте 12 лет и старше получили хотя бы одну дозу препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор. Дополнительно были проведены следующие клинические исследования (см. разделы 5.1, 5.3 и 5.2):

- 24-недельное открытое исследование с участием 66 пациентов с МВ в возрасте от 6 до 12 лет, гомозиготных по мутации *F508del* или гетерозиготных по мутации *F508del* и мутации во втором аллеле, в результате которой либо отсутствует белок CFTR, либо белок CFTR не реагирует на ивакафтор и ивакафтор/тезакафтор (исследование 3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

В исследовании 1 доля пациентов, досрочно прекративших прием препарата из-за развития нежелательных явлений, составила 1% для пациентов, получавших исследуемый препарат и 0% для пациентов в группе плацебо.

В исследовании 1 среди серьезных нежелательных реакций, которые чаще возникали у пациентов, получавших исследуемый препарат по сравнению с группой плацебо, отмечались сыпь (1% по сравнению с <1%) и грипп (1% по сравнению с 0%). Смертельных исходов в ходе исследований 1, 2 и 3 зарегистрировано не было.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 приведены нежелательные реакции, возникшие у ≥5 % пациентов, получавших исследуемый препарат, что превышает показатели в группе плацебо на ≥1% в ходе 24-недельного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах (исследование 1). Нежелательные реакции перечислены согласно системно-органному классу MedDRA и частоте их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥ 1/100, но <1/10), нечасто (≥ 1/1000, но <1/100), редко (≥ 1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Нежелательные реакции у ≥5 % пациентов, получавших исследуемый препарат, что превышает показатели в группе плацебо на ≥1 % в исследовании 1

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции (предпочтительный термин)**	**Исследуемый препарат N=202 N (%)**	**Плацебо N=201 N (%)**	**Частота возникновения (для исследуемого препарата)**
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей (простуда), включая заложенность носа[a]	32 (16)	25 (12)	очень часто
	Ринит	15 (7)	11 (5)	часто
	Грипп	14 (7)	3 (1)	часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Синусит	11 (5)	8 (4)	часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	35 (17)	30 (15)	очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Заложенность носа	19 (9)	15 (7)	часто
	Ринорея	17 (8)	6 (3)	часто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	26 (13)	14 (7)	очень часто
	Боль в животе[b]	29 (14)	18 (9)	очень часто
	Сыпь[c]	21 (10)	10 (5)	очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности АЛТ	20 (10)	7 (3)	часто
	Повышение активности АСТ	19 (9)	4 (2)	часто
	Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови	19 (9)	9 (4)	часто
	Повышение билирубина в плазме крови	10 (5)	2 (1)	часто

[a] инфекции верхних дыхательных путей и вирусные инфекции верхних дыхательных путей

[b] боль в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

[c] сыпь, генерализованная сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, зудящая сыпь

Среди других нежелательных реакций, которые возникали у пациентов, получавших фиксированную комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, с частотой от 2 до <5%, что выше, чем в группе плацебо на ≥1%, отмечались: метеоризм, вздутие живота, конъюнктивит, фарингит, инфекция дыхательных путей, тонзиллит, инфекции мочевыводящих путей, повышение С-реактивного белка, гипогликемия, головокружение, дисменорея, акне, экзема и зуд.

Профиль безопасности у пациентов с МВ, принимавших участие в исследованиях 2 и 3, был аналогичен тому, который наблюдали в исследовании 1.

Описание отдельных нежелательных реакций

Проявление сыпи

В исследовании 1 общая частота возникновения сыпи составила 10% у пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, и 5% у пациентов из группы плацебо (см. таблицу 4). Частота возникновения сыпи у пациентов женского пола, получавших исследуемый препарат была выше (16%), чем у пациентов мужского пола, (5%).

Гормональные контрацептивы могут играть определенную роль в возникновении сыпи. У пациентов, принимающих пероральные контрацептивы и у которых появилась сыпь, следует прервать прием препарата Трилекса и пероральных контрацептивов. После исчезновения сыпи можно возобновить прием препарата Трилекса без пероральных контрацептивов. Если сыпь больше не появляется, прием пероральных контрацептивов можно возобновить.

Отклонения лабораторных анализов и основных показателей жизнедеятельности

Повышение активности функциональных “печеночных” проб

В исследовании 1 частота повышения активности “печеночных” трансаминаз до максимального уровня (АЛТ или АСТ) была > 8, > 5 или > 3 раза по сравнению с ВГН и составила 1%, 2% и 8% у пациентов, получавших исследуемый препарат, и 1%, 1% и 5% у пациентов из группы плацебо. Частота нежелательных реакций, связанных с повышением активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), составила 11% у пациентов, получавших исследуемый препарат, и 4% у пациентов в группе плацебо.

В исследовании 1 частота максимального повышения общего билирубина > 2 раза по сравнению с ВГН составила 4% у пациентов, получавших исследуемый препарат, и < 1% у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

пациентов, получавших плацебо. Максимальное повышение непрямого и прямого билирубина > 1,5 раза по сравнению с ВГН наблюдалось у 11% и 3% пациентов, получавших исследуемый препарат, соответственно. Ни у одного из пациента, получавшего препарат, не наблюдалось максимального повышения прямого билирубина > 2 раза по сравнению с ВГН.

В ходе исследования 3 у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет частота максимального повышения активности “печеночных” трансаминаз (АЛТ или АСТ) >8, >5 и >3 раз по сравнению с ВГН составила 0%, 1,5%, и 10,6%, соответственно. Ни у одного пациента, получавшего исследуемый препарат, не отмечалось повышения активности “печеночных” трансаминаз, трехкратно превышающего ВГН, в сочетании с повышением общего билирубина в 2 раза выше ВГН, или прекращения терапии из-за повышения активности “печеночных” трансаминаз.

Повышение активности КФК

В исследовании 1 частота максимального повышения КФК > 5 раз по сравнению с ВГН составила 10% у пациентов, получавших исследуемый препарат, и 5% у пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, получавших исследуемый препарат и у которых было отмечено повышение КФК > 5 раз выше ВГН, у 14% (3/21) требовалось прервать терапию, но ни один из них не прекратил лечение.

Повышение артериального давления

В исследовании 1 максимальное повышение среднего систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходным составило 3,5 мм рт. ст. и 1,9 мм рт. ст., соответственно, у пациентов, получавших исследуемый препарат (исходно: 113 мм рт. ст. систолическое и 69 мм рт. ст. диастолическое давление), и 0,9 мм рт. ст. и 0,5 мм рт. ст., соответственно, для пациентов, получавших плацебо (исходно: 114 мм рт. ст. систолическое и 70 мм рт. ст. диастолическое давление).

Доля пациентов, у которых было отмечено систолическое давление > 140 мм рт. ст. и повышение на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным, по крайней мере в двух случаях, составила 4% среди пациентов, получавших исследуемый препарат, и 1% среди пациентов из группы плацебо. Доля пациентов, у которых было отмечено диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст. и повышение на 5 мм рт. ст. по сравнению с исходным, по крайней мере в двух случаях, составила 1% среди пациентов, получавших исследуемый препарат, и 2% среди пациентов, получавших плацебо.

Другие особые группы пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

За исключением половых различий в случаях появления сыпи, профиль безопасности исследуемого препарата в целом был сходным во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, исходного объема форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин ($ОФВ_1$ % д.в.) и географического региона.

Пострегистрационное применение

Следующие нежелательные реакции наблюдались в пострегистрационный период применения препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор. Поскольку сообщения о данных реакциях поступают на добровольной основе от популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить частоту их развития или установить причинно-следственную связь с воздействием лекарственного препарата:

- Печеночная недостаточность, которая привела к трансплантации у пациента с ранее существовавшим циррозом и портальный гипертензией. Частота неизвестна (см. раздел 4.4).
- Поражение печени, характеризующееся сопутствующим повышением активности “печеночных” трансаминаз (АЛТ и АСТ) и общего билирубина. Частота неизвестна (см. раздел 4.4).

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.9. Передозировка

При передозировке препаратом Трилекса специфического антидота не существует. При передозировке лечебные мероприятия включают в себя общие поддерживающие мероприятия, в том числе мониторинг основных показателей жизнедеятельности и наблюдение за клиническим состоянием пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний дыхательной системы.

Код АТХ: R07AX32.

Механизм действия

Тезакафтор и элексакафтор связываются с разными участками белка CFTR и оказывают аддитивный эффект, улучшая клеточный процессинг и миграцию отдельных мутантных форм CFTR (включая *F508del*-CFTR), тем самым увеличивая количество белка CFTR, доставляемого на поверхность клетки, по сравнению с любой из молекул в отдельности. Ивакафтор повышает вероятность открытия канала (или гейтинг) белка CFTR на поверхности клетки.

Совместное действие ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора заключается в увеличении количества и повышения функциональности CFTR на поверхности клетки, что приводит к повышению активности CFTR, которую измеряют на основании CFTR-опосредованного транспорта ионов хлора.

Анализ транспорта ионов хлора в CFTR в клетках щитовидной железы крыс Фишера (FRT), экспрессирующих мутантный CFTR

Реакцию транспорта ионов хлора мутантного белка CFTR на ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор определяли в ходе электрофизиологических исследований в камере Уссинга с использованием клеточных линий FRT, трансфицированных отдельными мутациями CFTR. Ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор увеличивал транспорт ионов хлора в клетках FRT, экспрессирующих мутации CFTR, что приводило к доставке белка CFTR на поверхность клетки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

В качестве порогового значения ответа на транспорт хлора CFTR в условиях *in vitro* принимали его истинное увеличение, как минимум на 10% по сравнению с исходным уровнем, потому что такой уровень предсказуем или ожидаемо продемонстрирует клиническое преимущество. Для отдельных мутаций величина истинного изменения по сравнению с исходным уровнем в CFTR-опосредованном транспорте ионов хлора в ходе исследований в условиях *in vitro* не коррелирует с величиной клинического ответа.

В таблице 5 перечислены чувствительные мутации CFTR, полученные в условиях *in vitro* на основании данных клеток FRT, свидетельствующих о том, что ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор увеличивают транспорт ионов хлора по крайней мере на 10% по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 5. Перечень мутаций в гене CFTR, чувствительных к препарату, содержащему комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор

3141del9	*E822K*	*G1069R*	*L967S*	*R117L*	*S912L*
546insCTA	*F191V*	*G1244E*	*L997F*	*R117P*	*S945L*
A46D	*F311del*	*G1249R*	*L1077P*	*R170H*	*S977F*
A120T	*F311L*	*G1349D*	*L1324P*	*R258G*	*S1159F*
A234D	*F508C*	*H139R*	*L1335P*	*R334L*	*S1159P*
A349V	*F508C; S1251N* †	*H199Y*	*L1480P*	*R334Q*	*S1251N*
A455E	*F508del* *	*H939R*	*M152V*	*R347H*	*S1255P*
A554E	*F575Y*	*H1054D*	*M265R*	*R347L*	*T338I*
A1006E	*F1016S*	*H1085P*	*M952I*	*R347P*	*T1036N*
A1067T	*F1052V*	*H1085R*	*M952T*	*R352Q*	*T1053I*
D110E	*F1074L*	*H1375P*	*M1101K*	*R352W*	*V201M*
D110H	*F1099L*	*I148T*	*P5L*	*R553Q*	*V232D*
D192G	*G27R*	*I175V*	*P67L*	*R668C*	*V456A*
D443Y	*G85E*	*I336K*	*P205S*	*R751L*	*V456F*
D443Y; G576A; R668C †	*G126D*	*I502T*	*P574H*	*R792G*	*V562I*
D579G	*G178E*	*I601F*	*Q98R*	*R933G*	*V754M*
D614G	*G178R*	*I618T*	*Q237E*	*R1066H*	*V1153E*
D836Y	*G194R*	*I807M*	*Q237H*	*R1070Q*	*V1240G*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

D924N	*G194V*	*I980K*	*Q359R*	*R1070W*	*V1293G*
D979V	*G314E*	*I1027T*	*Q1291R*	*R1162L*	*W361R*
D1152H	*G463V*	*I1139V*	*R31L*	*R1283M*	*W1098C*
D1270N	*G480C*	*I1269N*	*R74Q*	*R1283S*	*W1282R*
E56K	*G551D*	*I1366N*	*R74W*	*S13F*	*Y109N*
E60K	*G551S*	*K1060T*	*R74W; D1270N* †	*S341P*	*Y161D*
E92K	*G576A*	*L15P*	*R74W; V201M* †	*S364P*	*Y161S*
E116K	*G576A; R668C* †	*L165S*	*R74W; V201M; D1270N* †	*S492F*	*Y563N*
E193K	*G622D*	*L206W*	*R75Q*	*S549N*	*Y1014C*
E403D	*G628R*	*L320V*	*R117C*	*S549R*	*Y1032C*
E474K	*G970D*	*L346P*	*R117G*	*S589N*	
E588V	*G1061R*	*L453S*	*R117H*	*S737F*	

**F508del* является чувствительной мутацией CFTR, что установлено на основании, как клинических данных, так и данных, полученных в условиях *in vitro* (см. раздел 5.1).

† Сложные/комбинированные мутации, когда один аллель гена CFTR имеет несколько мутаций; они могут присутствовать независимо от мутаций в другом аллеле.

Фармакодинамические эффекты

Оценка концентрации хлоридов в потовой жидкости

В исследовании 1 (пациенты с мутацией *F508del* в одном аллеле и мутацией во втором аллеле, что приводило либо к отсутствию белка CFTR, либо белок CFTR не был чувствителен к ивакафтору и ивакафтору/тезакафтору) на 4-й неделе наблюдалось снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости по сравнению с исходным уровнем и сохранялось в течение 24 недель терапии (см. раздел 5.1). В исследовании 2 (пациенты, гомозиготные по мутации *F508del*) на 4-й неделе наблюдалось снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости по сравнению с исходным уровнем (см. раздел 5.2). В исследовании 3 (пациенты в возрасте от 6 до 12 лет, гомозиготные по мутации *F508del* или гетерозиготные по мутации *F508del* и мутации во втором аллеле, в результате которой белок CFTR либо отсутствует, либо не чувствителен к ивакафтору и ивакафтору/тезакафтору), среднее абсолютное изменение концентрации хлоридов в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

потовой жидкости относительно исходного уровня в течение 24 недель составило -60,9 ммоль/л (95 % ДИ: -63,7, -58,2).

Электрофизиология сердца

При приеме доз, превышающих максимальную рекомендуемую дозу элексакафтора в 2 раза, а тезакафтора и ивакафтора - в 3 раза, клинически значимого удлинения интервала QT/QTc у здоровых добровольцев не наблюдалось.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность

Эффективность комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше оценивали в ходе двух контролируемых исследований с применением двойного слепого метода (исследования 1 и 2).

Исследование 1 представляло собой 24-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с применением двойного слепого метода у пациентов с мутацией *F508del* в одном аллеле и мутацией во втором аллеле, в результате которой белок CFTR либо отсутствует, либо не чувствителен к ивакафтору и комбинации ивакафтор + тезакафтор. Промежуточный анализ планировался, когда не менее 140 пациентов завершат терапию продолжительностью 4 недели, и не менее 100 пациентов завершат терапию продолжительностью 12 недель.

Исследование 2 представляло собой 4-недельное рандомизированное исследование с применением двойного слепого метода с активным контролем у пациентов, гомозиготных по мутации *F508del.* Пациенты получали ивакафтор 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтор 100 мг 1 раз/сут в течение 4-недельного открытого периода приема, а затем их разделили на группы и определили дозы приема препарата, содержащего комбинацию ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор или ивакафтора 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтора 100 мг 1 раз/сут в течение 4-недельного двойного слепого периода терапии.

Участники исследований 1 и 2 имели подтвержденный диагноз МВ и как минимум одну мутацию *F508del*. Пациенты отказались от любой предыдущей терапии модулятором CFTR, но продолжали другие стандартные методы терапии МВ (например, бронхолитики, ингаляционные антибиотики, дорназа альфа и гипертонический раствор натрия хлорида). При скрининге пациенты имели ОФВ1 % д.в. в диапазоне от 40 до 90%. Пациенты с анамнезом колонизации микроорганизмами, ассоциированными с более быстрым снижением легочного статуса, такими как *Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

или *Mycobacterium abscessus*, или у которых на скрининге были отмечены отклонения биохимических показателей печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) ≥ 3 х ВГН или общий билирубин ≥ 2 х ВГН) были исключены из исследований. Участники исследования 1 и 2 соответствовали критериям отбора для 96-недельного дополнительного открытого исследования.

Исследование 1

В исследовании 1 приняли участие 403 пациента (200 пациентов - группа исследуемого препарата, 203 - группа плацебо) с МВ в возрасте 12 лет и старше (средний возраст - 26,2 года). Исходное среднее значение ОФВ1 % д.в. составляло 61,4% (диапазон: 32,3%, 97,1%). В качестве первичной конечной точки, оцениваемой в ходе промежуточного анализа, было принято среднее абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. по сравнению с исходным уровнем на 4-й неделе. В окончательном анализе у 403 пациентов, которые завершили 24-недельное исследование, оценили все основные вторичные конечные точки, в том числе абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня на протяжении 24 недель; абсолютное изменение содержания хлоридов в потовой жидкости относительно исходного уровня на 4-й неделе и на 24-й неделе; количество легочных обострений на 24-й неделе; абсолютное изменение индекса массы тела (ИМТ) относительно исходного уровня на 24-й неделе и абсолютное изменение показателя респираторного домена CFQ-R (показатель респираторных симптомов, актуальных для пациентов с МВ, таких как кашель, отделение мокроты и затрудненное дыхание) относительно исходного уровня на 4-неделе и на протяжении 24 недель.

Из 403 пациентов, включенных в промежуточный анализ, разница в среднем абсолютном изменении ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня между группами пациентов, принимающих исследуемый препарат, и пациентов, принимающих плацебо, на 4-й неделе составила 13,8 процентных пункта (95 % ДИ: 12,1, 15,4; *P* <0,0001).

Разница между группами пациентов, принимающих исследуемый препарат, и пациентами, принимающих плацебо, для среднего абсолютного изменения ОФВ1 % д.в. от исходного уровня на 24 недели составила 14,3 процентных пункта (95 % ДИ: 12,7, 15,8; *P* <0,0001). Улучшение среднего значения ОФВ1 % д.в. наблюдалось при первой оценке на 15-й день и сохранялось в течение 24 недель терапии (см. рис. 1). Улучшение ОФВ1 % д.в. наблюдалось независимо от возраста, исходного показателя ОФВ1 % д.в., пола и географического региона. См. таблицу 6 сводных первичных и основных вторичных результатов исследования 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

В исследовании 1 приняли участие 18 пациентов, принимавших исследуемый препарат с ОФВ1 % д.в. <40 исходно. Безопасность и эффективность в этой группе были сопоставимы с теми, которые наблюдались в общей популяции.

Таблица 6: Анализ первичных и основных вторичных критериев эффективности (исследование 1)

Анализ	**Статистические данные**	**Различие между группами лечения* исследуемым препаратом ((N=200) и плацебо (N=203)**
Первичные критерии (промежуточный анализ полной выборки)**		
Абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня на неделе 4	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение *P*	13,8 (12,1,15,4) *P* < 0,0001
Основные вторичные (промежуточный анализ полной выборки)[#] конечные точки		
Абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня до 24-й недели (%)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение *P*	14.3 (12,7, 15,8) *P* < 0,0001
Количество обострений со стороны органов дыхания от начала до 24-й недели[‡$]	Отношение рисков (95 % ДИ) значение *P*	0,37 (0,25, 0,55) *P* < 0,0001
Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 24-й неделе (ммоль/л)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение *P*	-41.8 (-44,4, -39,3) *P* < 0.0001

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по МВ (CFQ-R) относительно исходного значения до 24-й недели (баллы)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение *P*	20.2 (17,5, 23,0) *P* < 0,0001
Абсолютное изменение ИМТ относительно исходного уровня на 24-й неделе (кг/м^2)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение *P*	1.04 (0,85, 1,23) *P* < 0,0001
Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 4 неделе (ммоль/л)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение *P*	-41,2 (-44,0,-38,5) *P* < 0,0001
Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по МВ (CFQ-R) относительно исходного значения на 4-й неделе (баллы)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение *P*	20,1 (16,9, 23,2) *P* < 0,0001

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОФВ1 % д.в. - объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин; ДИ - доверительный интервал; CFQ-R - пересмотренная анкета по МВ; ИМТ - индекс массы тела.

*Разница в терапии оценивались по критериям эффективности в отношении изменения ОФВ1 % д.в., концентрации хлорида в потовой жидкости, CFQ-R и ИМТ; отношение частот принято в качестве критерия эффективности для оценки количества легочных обострений.

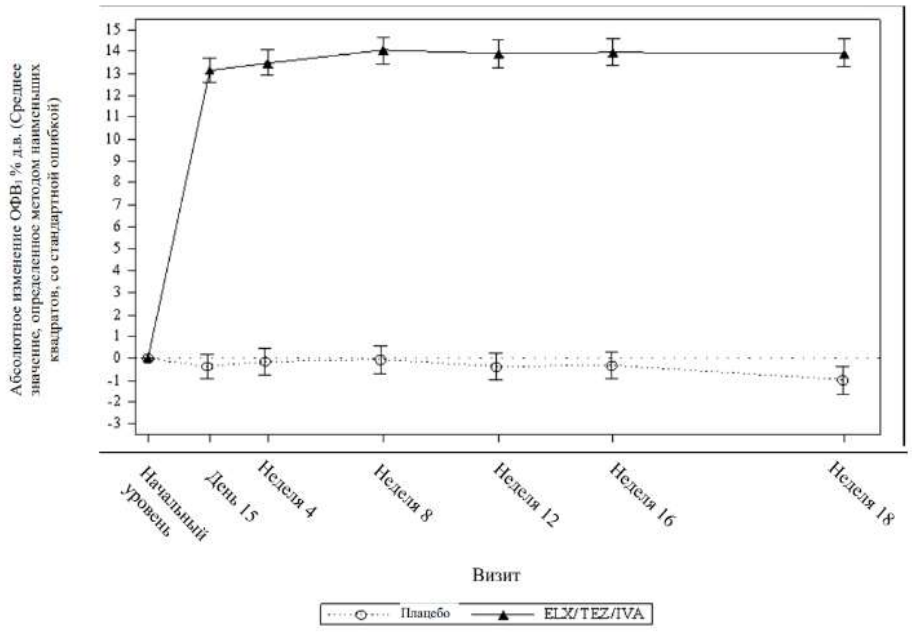
**Первичные конечные точки определяли по результатам промежуточного анализа у 403 пациентов.

Основные вторичные конечные точки проверили в ходе выполнения окончательного анализа у 403 пациентов.

‡ Легочное обострение определяли, как изменение антибактериальной терапии (внутривенное, ингаляционное или пероральное), для которого характерны 4 и более из 12 заранее определенных сино-легочных признаков/симптомов.

$ Количество легочных обострений (частота событий в год, рассчитанная, исходя из продолжительности года - 48 недель) в группе исследуемого препарата составило 41 (0,37) и 113 (0,98) в группе плацебо.

Рис. 1. Абсолютное изменений относительно исходного уровня ОФВ1 % д.в. при каждом визите (исследование 1)



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Исследование 2

В исследовании 2 участвовали 107 пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше (средний возраст - 28,4 года). Среднее значение ОФВ1 % д.в. по сравнению с исходным уровнем через 4 недели открытого периода приема комбинации ивакафтор/тезакафтор составило 60,9% (диапазон: 35,0%, 89,0%). В качестве первичной конечной точки было принято среднее абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня на 4-й неделе двойного слепого исследования. Основными вторичными конечными критериями эффективности были абсолютное изменение концентрации хлоридов в потовой жидкости и оценка респираторного домена CFQ-R по сравнению с исходным уровнем на 4-й неделе. Терапия исследуемым препаратом (комбинацией ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор) по сравнению с комбинацией ивакафтор/тезакафтор показала статистически значимое улучшение ОФВ1 % д.в. на 10,0 процентных пунктов (95% ДИ: 7,4, 12,6; *P* <0,0001). Улучшение среднего показателя ОФВ1 % д.в. наблюдали в ходе первого анализа, проведенного на 15-й день. Улучшение ОФВ1 % д.в. наблюдалось независимо от возраста, пола, исходного уровня ОФВ1 % д.в. и географического региона. См. таблицу 6 сводных первичных и основных вторичных результатов.

Таблица 7. Анализ первичных и основных вторичных критериев эффективности, полная выборка (исследование 2)

Анализ*	**Статистические данные**	**Различие между группами исследуемого препарата (N=55), и пациентами, принимавшими ивакафтор/тезакафтор[#] (N=52)**
Первичные критерии		
Абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня на неделе 4	Разница между группами лечения (95% ДИ) значение *P*	10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Ключевые вторичные конечные точки:		
Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 4 неделе (ммоль/л)	Разница между группами лечения (95% ДИ) значение *P*	-45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001
Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по МВ (CFQ-R) относительно исходного значения Неделя 4 (баллы)	Разница между группами лечения (95% ДИ) значение *P*	17,4 (11,8, 23,0) P < 0,0001
ОФВ1 % д.в. - объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин; ДИ - доверительный интервал; CFQ-R - пересмотренная анкета по МВ. * Исходный уровень для первичных и основных вторичных конечных точек определяли, как окончание 4-недельного периода приема ивакафтора/тезакафтора. # Режим дозирования: ивакафтор 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтор 100 мг 1 раз/сут		

Дети

Безопасность и эффективность препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, и ивакафтор для лечения муковисцидоза были установлены у детей в возрасте от 6 до менее 18 лет, имеющих хотя бы одну мутацию F508del гена CFTR или мутацию гена CFTR, которая является чувствительной на основе клинических и/или данных in vitro. Применение препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, по данному показанию было подтверждено результатами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

двух соответствующим требованиям и строго контролируемых исследований у пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше (исследование 1 и исследование 2) и одного открытого исследования у пациентов с МВ в возрасте от 6 до 12 лет (исследование 3). В ходе этих исследований всего 138 пациентов (в возрасте от 6 до 18 лет) получали исследуемый препарат, в том числе:

- исследование 1 – 56 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с мутацией *F508del* в одном аллеле и мутацией во втором аллеле, которая приводит либо к отсутствию белка CFTR, либо к белку CFTR, который не чувствителен к ивакафтору и ивакафтору/тезакафтору (см. разделы 4.8 и 5.1).
- исследование 2 – 16 подростков в возрасте от 12 до 18 лет, гомозиготных по мутации *F508del* (см. разделы 4.8 и 5.1).
- в исследовании 3 приняли участие 66 детей в возрасте от 6 до 12 лет, гомозиготных по мутации *F508del* или гетерозиготных по мутации *F508del* с мутацией во втором аллеле, которая приводит либо к отсутствию белка CFTR, либо к его нечувствительности к ивакафтору и ивакафтору/тезакафтору (см. разделы 4.8 и 5.2).

Эффективность препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет была экстраполирована на пациентов в возрасте от 12 лет и старше с помощью фармакокинетических анализов в группах лечения, которые подтвердили аналогичную экспозицию ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и пациентов в возрасте 12 лет и старше (см. раздел 5.2). Безопасность препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, в этой популяции была определена в ходе 24-недельного открытого клинического исследования, в котором приняли участие 66 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст до начала терапии - 9,3 года), принимавших либо комбинацию ивакафтор 75 мг + тезакафтор 50 мг + элексакафтор 100 мг утром и ивакафтор 75 мг вечером (для пациентов с массой тела менее 30 кг), либо комбинацию ивакафтор 150 мг + тезакафтор 100 мг + элексакафтор 200 мг утром и ивакафтор 150 мг вечером (для пациентов с массой тела 30 кг и более) (исследование 3). Профиль безопасности исследуемого препарата для пациентов в этом исследовании был аналогичен тому, который наблюдали в исследовании 1 (см. раздел 4.8).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Безопасность и эффективность препарата, содержащего комбинацию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, у детей с МВ в возрасте младше 6 лет не установлены.

5.2. Фармакокинетические свойства

У здоровых взрослых добровольцев и пациентов с МВ наблюдается сопоставимая фармакокинетика ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора. Фармакокинетические параметры ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора у пациентов с МВ в возрасте от 12 лет и старше представлены в таблице 8.

Таблица 8. Фармакокинетические параметры отдельных компонентов препарата

	Ивакафтор	**Тезакафтор**	**Элексакафтор**
Общая информация			
AUC_{ss} (СО), мкг·ч/мл[а]	11,7 (4,01)[в]	89,3 (23,2)[б]	162 (47,5)[б]
C_{max}, (СО), мкг/мл[а]	1,2 (0,3)	7,7 (1,7)	9,2 (2,1)
Время до достижения равновесного состояния, дни	В течение 3–5 дней	В течение 8 дней	В течение 7 дней
Коэффициент кумуляции	2,4	2,07	2,2
Абсорбция			
Абсолютная биодоступность	не определено	не определено	80%
Медиана T_{max} (диапазон), часы	4 (3-6)	3 (2-4)	6 (4-12)
Влияние пищи	Экспозиция увеличивается в 2,5–4 раза	Клинически значимый эффект отсутствует	AUC увеличивается в 1,9-2,5 раза (пища со средним содержанием жиров)
Распределение			
Средний (СО) кажущийся объем распределения, литры[г]	293 (89,8)	82,0 (22,3)	53,7(17,7)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Связывание с белками[д]	приблизительно 99%	приблизительно 99%	> 99%
Элиминация			
Средний (CO) эффективный период полувыведения, часы[е]	15,0 (3,92)	25,1 (4,93)	27,4 (9,31)
Средний (CO) кажущийся клиренс, л/ч	10,2 (3,13%)	0,79 (0,10)	1,18(0,29)
Биотрансформация			
Основной путь	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Активные метаболиты	Ивакафтор Ml	Тезакафтор Ml	Элексакафтор M23
Активность метаболитов относительно исходного соединения	примерно 1/6 исходного вещества	Аналогичная	Аналогичная
Элиминация[ж]			
Основной путь	• Выведение через кишечник: 87,8% • Выведение почками: 6,6%	• Выведение через кишечник: 72% (в неизменном виде или в виде фармакологически менее активного метаболита M2-TEZ) • Выведение	• Выведение через кишечник: 87,3% (в основном в виде метаболитов) • Выведение почками: 0,23 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

[а] На основе применения тезакафтора 100 мг и элексакафтора 200 мг 1 раз/сут или ивакафтора 150 мг каждые 12 часов в равновесном состоянии у пациентов с МВ в возрасте от 12 лет и старше.

[б] $AUC_{0-24ч.}$

[в] $AUC_{0-12ч.}$

[г] Ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор в целом не разделяются в эритроцитах человека.

[д]Тезакафтор и элексакафтор связываются в основном с альбумином. Ивакафтор в первую очередь связывается с альбумином, альфа-1-кислым гликопротеином и гамма-глобулином человека.

[е]Средний (СО) терминальный период полувыведения ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора составляет приблизительно 13,1 (2,98) часа, 60,3 (15,7) часа и 24,7 (4,87) часа соответственно.

[ж] После применения доз, меченных радиоактивным изотопом.

AUC_{ss} — площадь под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии; СО — стандартное отклонение; C_{max} - максимальная наблюдаемая концентрация; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; AUC — площадь под кривой «концентрация-время».

Дети

Дети в возрасте от 6 до 12 лет

Экспозиция ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора, наблюдаемая у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет, определенная с помощью популяционного ФК-анализа, в зависимости от возрастной группы и использованной дозы представлена в таблице 9. Экспозиция ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора в этой популяции пациентов находится в пределах диапазона, наблюдаемого у пациентов в возрасте от 12 лет и старше.

Таблица 9. Средняя (СО) экспозиция ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора, наблюдаемая в равновесном состоянии, в зависимости от возрастной группы и применяемой дозы

Возрастная группа	**Доза**	**Ивакафтор $AUC_{0-12ч,ss}$ (мкг·ч/мл)**	**Тезакафтор $AUC_{0-24ч,ss}$ (мкг·ч/мл)**	**Элексакафтор $AUC_{0-24ч,ss}$ (мкг·ч/мл)**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пациенты в возрасте от 6 до 12 лет с массой тела менее 30 кг (N = 36)	ивакафтор 75 мг каждые 12 ч/тезакафтор 50 мг 1 раз/сут/элексакафтор 100 мг 1 раз/сут	9,78 (4,50)	67,0 (22,3)	116(39,4)
Пациенты в возрасте от 6 до 12 лет с массой тела 30 кг и выше (N = 30)	ивакафтор 150 мг каждые 12 ч/ тезакафтор 100 мг 1 р/сут/ элексакафтор 200 мг 1 р/сут	17,5 (4,97)	103 (23,7)	195 (59,4)
СО — стандартное отклонение; AUC_{ss} — площадь под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии.				

Дети в возрасте от 12 до 18 лет

Представленные ниже выводы, полученные в результате сравнения экспозиции у взрослых и детей, основаны на популяционном ФК-анализе.

После перорального применения препарата, содержащего ивакафтор + тезакафтор + элексакафто и ивакафтор, пациентами в возрасте от 12 до 18 лет (ивакафтор 150 мг каждые 12 часов / тезакафтор 100 мг 1 раз/сут / элексакафтор 200 мг 1 раз/сут), среднее (±СО) AUC_{ss} составила 10,6 (3,35) мкг·ч /мл, 88,8 (21,8) мкг·ч/мл и 147 (36,8).

Почечная недостаточность

Почечная экскреция ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора минимальна. Применение элексакафтора отдельно или в комбинации с тезакафтором и ивакафтором не изучали у пациентов с тяжелой (рСКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$) степенью почечной недостаточности или терминальной стадией почечной недостаточности. На основе результатов популяционного ФК-анализа клиренс тезакафтора и элексакафтора был сопоставимым у пациентов с легкой (рСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 $м^2$) и средней степенью (рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 $м^2$) почечной недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Ивакафтор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

В исследовании с применением только ивакафтора у пациентов со средней степенью нарушений функции печени показатель C_{max} ивакафтора был сопоставимым, но $AUC_{0-\infty}$ ивакафтора была примерно в 2,0 раза выше по сравнению с показателями здоровых добровольцев с соответствующими демографическим характеристикам.

Ивакафтор и тезакафтор

После многократного применения ивакафтора и тезакафтора в течение 10 дней у пациентов со средней степенью нарушения функции печени AUC была примерно на 36% выше и C_{max} тезакафтора — на 10% выше, а также в 1,5 раза более высокая AUC, но схожее значение C_{max} для ивакафтора по сравнению со здоровыми добровольцами с соответствующими демографическими характеристиками.

Применение элексакафтора отдельно или в комбинации с ивакафтором и тезакафтором не изучали у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью, 10–15 баллов). В клиническом исследовании после применения нескольких доз ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора в течение 10 дней у пациентов со средней степенью нарушения функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью, от 7 до 9 баллов) показатель AUC был на 25 % выше и C_{max} на 12 % выше для элексакафтора, AUC на 73% выше и C_{max} на 70% выше для метаболита M23-ELX, AUC на 36% выше и C_{max} на 24% выше как для элексакафтора, так и для метаболита M23-ELX, AUC на 20% выше, но аналогичная C_{max} для тезакафтора, а также AUC в 1,5 раза выше и C_{max} на 10% выше для ивакафтора по сравнению с показателями у здоровых добровольцев с соответствующими демографическим характеристикам (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8)

Пациенты мужского и женского пола

На основе популяционного ФК анализа установлено, что экспозиция ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора у мужчин и женщин сходна.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами проводили при применении ивакафтора и (или) тезакафтора, элексакафтора и другими препаратами, которые могут применяться совместно, или препаратами, обычно используемыми в качестве зондов для исследований фармакокинетического взаимодействия (см. раздел 4.5).

Потенциальное влияние комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор на другие лекарственные препараты

На основании результатов исследования *in vitro* было показано, что элексакафтор и тезакафтор обладают низким потенциалом ингибирования изоферментов CYP1A2,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, в то время как ивакафтор может ингибировать изоферменты CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A. Однако результаты клинических исследований свидетельствовали о том, что комбинированный режим применения ивакафтора/тезакафтора не обладает ингибирующим действием на изофермент CYP3A, а ивакафтор не является ингибитором изофермента CYP2C8 или CYP2D6.

Согласно результатам исследования *in vitro*, ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор с низкой долей вероятности индуцируют изоферменты CYP3A, CYP1A2 и CYP2B6.

На основании результатов исследования *in vitro* было показано, что тезакафтор и элексакафтор обладают низким потенциалом ингибирования транспортера *P*-гликопротеина, в то время как ивакафтор может ингибировать *P*-гликопротеин.

Совместное применение ивакафтора или тезакафтора с дигоксином, чувствительным субстратом *P*-гликопротеина, повышало экспозицию дигоксина в 1,3 раза при проведении клинического исследования. На основании результатов исследования *in vitro* было показано, что элексакафтор и метаболит M23-ELX могут ингибировать поглощение OATP1B1 и OATP1B3. Тезакафтор имеет низкий потенциал ингибирования BCRP, OCT2, OAT1 или OAT3. Ивакафтор не является ингибитором белков-транспортеров OCT1, OCT2, OAT1 или OAT3.

Эффекты ивакафтора и/или тезакафтора, элексакафтора на экспозицию применяемых одновременно препаратов представлены в таблице 10 (см. раздел 4.5).

Таблица 10. Влияние ивакафтора и (или) тезакафтора, элексакафтора на другие лекарственные препараты

Доза и схема применения		**Влияние на ФК других лекарственных препаратов**	**Отношение средних геометрических (90 % ДИ) других лекарственных препаратов**	
			AUC	**C_{max}**
Мидазолам 2 мг, однократная доза для приема внутрь	ивакафтор 150 мг каждые 12 ч/тезакафтор 100 мг 1 раз/сут	↔ Мидазолам	1,12 (1,01–1,45)	1,13 (1,01–1,25)
Дигоксин 0,5 мг,	ивакафтор 150 мг	↑ Дигоксин	1,30	1,32

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

однократный прием	каждые 12 часов/тезакафтор 100 мг 1 раз/сут		(1,17–1,45)	(1,07–1,64)
Пероральные контрацептивы Этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг 1 раз/сут	ивакафтор 150 мг каждые 12 ч/тезакафтор 100 мг 1 раз/сут/ элексакафтор 200 мг 1 раз/сут	↑ Этинилэстрадиол	1,33 (1,20–1,49)	1,26 (1,14–1,39)
		↑ Левоноргестрел*	1,23 (1,10–1,37)	1,10 (0,985–1,23)
Росиглитазон 4 мг, однократная доза для приема внутрь	ивакафтор 150 мг каждые 12 ч	↔ Росиглитазон	0,975 (0,897–1,06)	0,928 (0,858–1,00)
Дезипрамин 50 мг, однократный прием	ивакафтор 150 мг каждые 12 ч	↔ Дезипрамин	1,04 (0,985–1,10)	1,00 (0,939–1,07)
↑ - повышение, ↓ - понижение, ↔ - без изменений. ДИ — доверительный интервал; ФК — фармакокинетика * Эффект не является клинически значимым (см, раздел 4.5)				

Вероятность воздействия других препаратов на ивакафтор, тезакафтор и/или элексакафтор

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор метаболизируются при участии изофермента CYP3A. Действие ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора будет снижаться на фоне сопутствующего приема индукторов изофермента CYP3A и увеличиваться на фоне сопутствующего приема ингибиторов изофермента CYP3A.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствовали о том, что тезакафтор и элексакафтор являются субстратами для эффлюкс-переносчика *P*-гликопротеина, а ивакафтор - нет. Ивакафтор и элексакафтор не являются субстратами для OATP1B1 или OATP1B3; тезакафтор является субстратом для OATP1B1, но не для OATP1B3. Тезакафтор — это субстрат для BCRP.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Влияние препаратов, применяемых одновременно, на экспозицию ивакафтора и/или тезакафтора, элексакафтора отражено в таблице 11 (см. разделы 4.2 и 4.5).

Таблица 11. Влияние других препаратов на ивакафтор, тезакафтор и (или) элексакафтор

Дозы и план-график		**Влияние на ФК других лекарственных средств**	**Отношение средних геометрических (ДИ 90 %) других лекарственных средств Отсутствие эффекта = 1,0**	
			AUC	**C_{max}**
Итраконазол 200 мг каждые 12 часов в 1-й день, затем по 200 мг 1 раз/сут	ивакафтор 50 мг 1 раз/сут + тезакафтор 25 мг 1 раз/сут	↔ Ивакафтор	15,6 (13,4–18,1)	8,60 (7,41–9,98)
		↑ Тезакафтор	4,02 (3,71–4,63)	2,83 (2,62–3,07)
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут	тезакафтор 50 мг однократно + элексакафтор 20 мг	↑ Тезакафтор	4,51 (3,85–5,29)	1,48 (1,33–1,65)
		↑ Элексакафтор	2,83 (2,59–3,10)	1,05 (0,977–1,13)
Кетоконазол 400 мг 1 раз/сут	ивакафтор 150 мг однократно	↑ Ивакафтор	8,45 (7,14–10,0)	2,65 (2,21–3,18)
Ципрофлоксацин 750 мг каждые 12 часов	ивакафтор 150 мг каждые 12 часов + тезакафтор 50 мг каждые 12 часов	↔ Тезакафтор	1,17 (1,06–1,30)	1,18 (1,06–1,31)
		↑ Ивакафтор*	1,08 (1.03–1,13)	1,05 (0,99–1,11)
Рифампицин	ивакафтор 150 мг	↓ Ивакафтор	0,114	0,200

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

600 мг 1 раз/сут	однократно		(0,097–0,136)	(0,168–0,239)
Флуконазол Однократная доза 400 мг в 1-й день, затем по 200 мг 1 раз/сут	ивакафтор 150 мг каждые 12 ч	↑ Ивакафтор	2,95 (2,27–3,82)	2,47 (1,93–3,17)
↑ = повышение, ↓ = понижение, ↔ = без изменений. ДИ — доверительный интервал; ФК - фармакокинетика * Эффект не является клинически значимым (раздел 4.5)				

5.3 Данные доклинической безопасности

Беременность

В исследованиях влияния на развитие эмбриона и плода на животных при пероральном введении элексакафтора беременным крысам и кроликам в период органогенеза не было продемонстрировано тератогенного или неблагоприятного воздействия на развитие в дозах, которые приводили к материнской экспозиции, которая у крыс приблизительно в 2 раза превышала экспозицию, наблюдаемую при применении максимальной рекомендуемой дозы для человека (МРДЧ) и в 4 раза - у кроликов (на основании суммарных AUC элексакафтора и его метаболита (для крыс) и AUC элексакафтора (для кроликов). Пероральное введение тезакафтора беременным крысам и кроликам в период органогенеза не продемонстрировало тератогенности или развития нежелательных реакций при воздействии в дозах, которые оказывали влияние на материнский организм, и которые у крыс приблизительно в 3 раза превышали экспозицию, наблюдаемую при максимальной рекомендуемой дозе для человека, и в 0,2 раза у кроликов (на основании суммарных AUC тезакафтора и метаболита M1-TEZ). Пероральное введение ивакафтора беременным крысам и кроликам в период органогенеза не выявило тератогенности или развития нежелательных реакций при материнской экспозиции, которая была приблизительно в 5 и 14 раз выше чем таковая при применении МРДЧ соответственно (на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов (для крыс) и AUC ивакафтора (для кроликов). После перорального введения ивакафтора, тезакафтора или элексакафтора беременным крысам в период органогенеза и лактации в дозах, которые приводили к материнской экспозиции, кратной или превышающей примерно в 1 раз и в 3 раза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

экспозицию, наблюдаемую при применении МРДЧ, соответственно (на основании суммарных AUC исходного препарата и метаболита (-ов) (см. данные), никаких неблагоприятных последствий для развития плода не наблюдалось.

Фоновый риск развития серьезных врожденных аномалий и выкидыша для указанной популяции неизвестен.

Данные исследований на животных

Ивакафтор

В ходе исследования влияния на развитие эмбриона и плода у беременных крыс, получавших дозу в период органогенеза с 7-го по 17-й день гестации, и у беременных кроликов, получавших дозу в период органогенеза с 7-го по 19-й день гестации, ивакафтор не являлся тератогенным и не влиял на выживаемость плода при экспозиции, превышающей в 5 и 14 раз, соответственно, таковую при применении МРДЧ MRHD (на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов (для крыс) и AUC ивакафтора (для кроликов). В исследовании влияния на пре- и постнатальное развитие на беременных крысах, получавших дозу с 7-го дня беременности до 20-го дня лактации, ивакафтор не оказывал влияния на роды или рост и развитие потомства при экспозиции, в 3 раза превышающей таковую при применении МРДЧ (на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов при пероральной дозе для матери до 100 мг/кг/сутки). Снижение массы тела плода наблюдали при токсичной для материнского организма дозе, которая вызывала экспозицию в 5 раз, превышающую экспозицию при применении МРДЧ (на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов). Плацентарный перенос ивакафтора наблюдали у беременных самок крыс и кроликов.

Тезакафтор

В ходе исследования влияния на развитие эмбриона и плода у беременных крыс, получавших дозу в период органогенеза с 6-го по 17-й день гестации, и у беременных кроликов, получавших дозу в период органогенеза с 7-го по 20-й день гестации, тезакафтор не являлся тератогенным и не влиял на выживаемость плода при экспозиции в 3 и 0,2 раза превышавшей, соответственно, таковую при применении МРДЧ (на основании суммарных AUC тезакафтора и его метаболита Ml-TEZ). Более низкая масса тела плода наблюдалась у кроликов при токсичной дозе для матери, которая приблизительно была кратна экспозиции, наблюдаемой при применении МРДЧ (на основании суммарных AUC тезакафтора и метаболита M1-TEZ при введении матери дозы 50 мг/кг/сутки). В исследовании влияния на пре- и постнатальное развитие на беременных крысах,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

получавших дозу с 6-го дня беременности до 18-го дня лактации, тезакафтор не оказывал нежелательных реакций на развитие детенышей при экспозиции, кратной таковой при применении МРДЧ (на основании суммарных AUC тезакафтора и метаболита M1-TEZ при введении матери дозы 25 мг/кг/сут). Снижение массы тела плода и задержка в раннем развитии (отлипание ушной раковины, открытие глаз и рефлекс выпрямления) наблюдались при токсической дозе для материнского организма (на основании снижения массы тела матери), которая вызвала экспозицию, примерно в 2 раза превышающую экспозицию при применении МРДЧ (на основании суммарных AUC тезакафтора и метаболита M1-TEZ при введении внутрь дозы 50 мг/кг/сутки для матери). Плацентарный перенос тезакафтора наблюдали у беременных самок крыс.

Элексакафтор

В исследовании влияния на развитие эмбриона и плода у беременных крыс, получавших дозу в период органогенеза с 6-го по 17-й день беременности, элексакафтор не оказал тератогенного эффекта и не влиял на выживаемость плода при экспозиции, превышающей до 9 раз таковую при применении МРДЧ (на основании суммарных AUC элексакафтора и его метаболита при введении внутрь у самки дозы до 40 мг/кг/сутки). Снижение средних значений массы тела плода наблюдалось при введении доз >25 мг/кг/утки, при которых материнская экспозиция превышала таковую при применении МРДЧ в 4 раза. В исследовании влияния на развитие эмбриона и плода на беременных кроликах, которым вводили препарат в период органогенеза с 7-го по 20-й день беременности, элексакафтор не оказывал тератогенного воздействия при экспозиции, в 4 раза превышающей таковую при применении МРДЧ (на основании AUC элексакафтора при введении матери дозы до 125 мг/кг/сутки). В ходе исследования влияния на пре- и постнатальное развитие у беременных крыс, получавших дозу с 6-го дня беременности по 18-й день лактации, элексакафтор не вызвал аномалий развития у детенышей при введении доз до 10 мг/кг/сутки (что примерно кратно экспозиции при применении МРДЧ на основании суммарных AUC элексакафтора и его метаболита). Плацентарный перенос элексакафтора наблюдали у беременных самок крыс.

Лактация

Ивакафтор

Выделение ивакафтора с молоком у крыс наблюдалось после однократного перорального введения (100 мг/кг) ^{14}C-ивакафтора кормящим крысам через 9–10 дней после родов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Экспозиция ^{14}C-ивакафтора в молоке была примерно в 1,5 раз выше, чем в плазме крови (на основе значений $AUC_{0\text{-}24\ ч}$).

Тезакафтор

Выделение тезакафтора с молоком у крыс наблюдалось после однократного перорального введения (30 мг/кг) ^{14}C-тезакафтора кормящим крысам через 6–10 дней после родов. Экспозиция ^{14}C-тезакафтора в молоке была примерно в 3 раза выше, чем в плазме крови (на основе значений $AUC_{0\text{-}72\ ч}$).

Элексакафтор

Выделение элексакафтора с молоком у крыс наблюдалось после однократного перорального введения (10 мг/кг) ^{14}C-элексакафтора кормящим крысам через 6–10 дней после родов. Экспозиция ^{14}C-элексакафтора в молоке была примерно в 0,4 раза выше, чем в плазме крови (на основе значений $AUC_{0\text{-}72\ ч}$).

Канцерогенез, мутагенез и нарушение фертильности

Никаких исследований канцерогенности, мутагенности или ухудшения фертильности при применении комбинации ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора не проводилось, однако, отдельные исследования ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора описаны ниже.

Ивакафтор

Двухлетние исследования проводили на мышах CD-1 и на крысах линии Спрег-Доули для оценки канцерогенного потенциала ивакафтора. Не обнаружено доказательств онкогенности ивакафтора у мышей или крыс при пероральных дозах до 200 мг/кг/сутки и 50 мг/кг/сутки, соответственно (примерно в 2 и 7 раз превышают МРДЧ, соответственно, на основе суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов).

Ивакафтор продемонстрировал отрицательные результаты на генотоксичность в следующих анализах: тест Эймса (тест бактериальных генных мутаций), анализ хромосомных аберраций *in vitro* в клетках яичника китайского хомячка и микроядерный тест на мышах *in vivo*.

Ивакафтор снижал показатели фертильности и репродуктивной способности у самцов и самок крыс при дозе 200 мг/кг/сутки (примерно в 7 и 5 раз, соответственно, выше МРДЧ, на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов). Наблюдалось увеличение продолжительности диэструса у самок при дозе 200 мг/кг/сут. Ивакафтор также увеличивал количество самок со всеми нежизнеспособными эмбрионами и уменьшал количество желтых тел, число имплантаций и жизнеспособных эмбрионов у крыс при дозе 200 мг/кг/сут (примерно в 5 раз выше МРДЧ на основе суммарных AUC ивакафтора и его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

метаболитов) при применении у самок до и во время беременности на ранних сроках. Эти нарушения фертильности и репродуктивной способности самцов и самок крыс при дозе 200 мг/кг/сут были связаны с тяжелой токсичностью.

Тезакафтор

Для оценки канцерогенности тезакафтора было проведено два исследования: двухлетнее исследование на крысах линии Спрег-Доули и 6-месячное исследование на трансгенных мышах линии Tg.rasH2. У самцов и самок крыс при применении пероральных доз до 50 и 75 мг/кг/сутки не обнаружено доказательств онкогенности тезакафтора (примерно кратно или в 2 раза больше МРДЧ на основе суммарных значений AUC тезакафтора и его метаболитов у самцов и самок соответственно). У самцов и самок трансгенных мышей Tg.rasH2 при дозах тезакафтора до 500 мг/кг/сут доказательств онкогенности обнаружено не было.

Тезакафтор продемонстрировал отрицательные результаты на генотоксичность в следующих анализах: тест Эймса (тест бактериальных генных мутаций), анализ хромосомных аберраций *in vitro* в клетках яичника китайского хомячка и микроядерный тест на мышах *in vivo*.

При приеме внутрь тезакафтора в дозах до 100 мг/кг/сутки (примерно в 3 раза больше МРДЧ на основе суммарной AUC тезакафтора и метаболита M1) не наблюдалось влияния на фертильность самцов или самок и раннее эмбриональное развитие у крыс.

Элексакафтор

Результаты 6-месячного исследования на трансгенных мышах Tg.rasH2 не предоставили никаких доказательств онкогенности при дозе 50 мг/кг/сут — самой высокой испытанной дозе. Элексакафтор продемонстрировал отрицательные результаты на генотоксичность в следующих анализах: тест Эймса (тест бактериальных генных мутаций), микроядерный тест *in vitro* в клетках млекопитающих ТК6 и микроядерный тест на мышах *in vivo*.

Элексакафтор не характеризовался репродуктивной токсичностью у самцов крыс при дозе 55 мг/кг/сут и самок крыс при дозе 25 мг/кг/сут, что примерно в 6 и 4 раза превышает МРДЧ соответственно (на основе суммарных значений AUC элексакафтора и его метаболита). Применение элексакафтора не вызывало эмбриональную токсичность при дозе 35 мг/кг/сут — самой высокой испытанной дозе, которая примерно в 7 раз превышает МРДЧ (на основе суммарных AUC элексакафтора и его метаболита). Более низкие показатели мужской и женской фертильности, мужской копуляции и женского оплодотворения наблюдались у самцов при дозе 75 мг/кг/сут и у самок при дозе 35

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

мг/кг/сут, что примерно в 6 и 7 раз превышает МРДЧ (на основе суммарного значения AUC элексакафтора и его метаболита).

Данные о токсичности у неполовозрелых животных

Возникновение катаракты наблюдали у неполовозрелых крыс, которым с 7 по 35 сутки послеродового периода вводились дозы ивакафтора 10 мг/кг/сутки и выше (в 0,21 раза выше МРДЧ на основе системной экспозиции ивакафтора и его метаболитов). Это изменение не наблюдалось у животных более зрелого возраста (см. раздел 4.4).

Исследования проводили при применении тезакафтора на неполовозрелых крысах, начиная с 21-го и до 35–49 дня после рождения. Судороги и смерть наблюдались у неполовозрелых крыс, получавших тезакафтор в дозе 100 мг/кг/сут (приблизительно в 1,9 раза выше МРДЧ на основе суммарных AUC тезакафтора и его метаболита, M1-TEZ). Максимальная доза, не оказывающая эффекта, был установлена как 30 мг/кг/сут (приблизительно в 0,8 раз выше МРДЧ на основе суммарных значений AUC тезакафтора и его метаболита, M1-TEZ). Результаты были связаны с дозой и, как правило, были более серьезными, когда применение тезакафтора было начато в раннем постнатальном периоде (на 7 день после рождения, что приблизительно эквивалентно новорожденному человеку). Тезакафтор и его метаболит M1-TEZ являются субстратами для *P*-гликопротеина. Более низкая активность *P*-гликопротеина в головном мозге у молодых крыс приводила к более высокой активности в мозге тезакафтора и M1-TEZ. Эти результаты не имеют отношения к указанной педиатрической популяции в возрасте от 6 до 11 лет, для которой активность *P*-гликопротеина эквивалентна таковой, наблюдаемой у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Трилекса, (37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг), набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой оранжево-розового цвета

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая.

Повидон К.

Натрия лаурилсульфат.

Кроскармеллоза натрия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Кремния диоксид коллоидный.

Магния стеарат.

Оболочка

Опадрай II оранжевый*

*- опадрай II оранжевый содержит поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель лак алюминиевый на основе FD&C, красный № 40 / красный очаровательный AC (E129), краситель лак алюминиевый на основе D&C, желтый № 10 (E104).

Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой светло-голубого цвета

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая.

Повидон К.

Натрия лаурилсульфат.

Кроскармеллоза натрия.

Магния стеарат.

Оболочка

Опадрай II синий*

*- опадрай II синий содержит поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель лак алюминиевый на основе FD&C, синий № 1 / бриллиантовый синий FCF (E133), краситель лак алюминиевый на основе FD&C, синий № 2 / индигокармин (E132).

Трилекса, (75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг), набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой оранжево-розового цвета

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая.

Повидон К.

Натрия лаурилсульфат.

Кроскармеллоза натрия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Кремния диоксид коллоидный.

Магния стеарат.

Оболочка

Опадрай II оранжевый*

*- опадрай II оранжевый содержит поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол, тальк, краситель лак алюминиевый на основе FD&C, красный № 40 / красный очаровательный АС (Е129), краситель лак алюминиевый на основе D&C, желтый № 10 (Е104).

Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой светло-голубого цвета

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая.

Повидон К.

Натрия лаурилсульфат.

Кроскармеллоза натрия.

Магния стеарат.

Оболочка

Опадрай II синий*

*- опадрай II синий содержит поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол, тальк, краситель лак алюминиевый на основе FD&C, синий № 1 / бриллиантовый синий FCF (Е133), краситель лак алюминиевый на основе FD&C, синий № 2 / индигокармин (Е132).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, в блистер из поливинилхлорида и алюминиевой фольги.

По 5 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих ивакафтор, в блистер из поливинилхлорида и алюминиевой фольги.

Набор, состоящий из 1 блистера с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, содержащими ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, и 1 блистера с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, содержащими ивакафтор, в сложенный вчетверо картонный кармашек для блистера. По 6 сложенных вчетверо кармашков для блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Групповая упаковка по 6 картонных пачек в картонной коробке.

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

Аргентина

ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А.

Ав. Хуан де Гарай 850, 2 этаж, крыло D (почтовый индекс C1153ABT), Автономный город Буэнос-Айрес, Аргентинская Республика.

Телефон: +54 11 5787 2222.

Факс: +54 11 5787 2222.

Электронная почта: jferrini@tuteurgroup.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Медицинская исследовательская компания «МИК»

117246, г. Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1, эт. 2, пом. XIV, оф. 205.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.04.2025 № 10189
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Телефон: +7 (499) 959–87–07.

Факс: +7 (499) 959–87–57.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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