ЛП-№(002512)-(РГ-RU) от 07.08.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

▼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. Описание процесса предоставления информации о случаях развития нежелательных реакций приведено в разделе 4.8.

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

Каждая таблетка светло-оранжевого цвета содержит: ивакафтор, высушенную распылением дисперсию, состоящую из ивакафтора 37,5 мг, гипромеллозы ацетата сукцината 9,14 мг и натрия лаурилсульфата 0,24 мг; тезакафтор, высушенную распылением дисперсию, состоящую из тезакафтора 25 мг и гипромеллозы 6,25 мг; элексакафтор 50 мг.
Каждая таблетка голубого цвета содержит: ивакафтор, высушенную распылением дисперсию, состоящую из ивакафтора 75 мг, гипромеллозы ацетата сукцината 18,28 мг и натрия лаурилсульфата 0,47 мг.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой голубого цвета, содержит лактозы моногидрат (см.раздел 4.4).

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

Каждая таблетка оранжевого цвета содержит: ивакафтор, высушенную распылением дисперсию, состоящую из ивакафтора 75 мг, гипромеллозы ацетата сукцината 18,28 мг и натрия лаурилсульфата 0,47 мг; тезакафтор, высушенную распылением дисперсию, состоящую из тезакафтора 50 мг и гипромеллозы 12,5 мг; элексакафтор 100 мг.
Каждая таблетка голубого цвета содержит: ивакафтор, высушенную распылением дисперсию, состоящую из ивакафтора 150 мг, гипромеллозы ацетата сукцината 36,56 мг и натрия лаурилсульфата 0,94 мг.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой голубого цвета, содержит лактозы моногидрат (см.раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Трикафта, 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):*
Светло-оранжевые таблетки капсулоподобной формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «T50» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

*Таблетки 75 мг (ивакафтор):*
Голубые таблетки капсулоподобной формы, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «V75» черного цвета на одной стороне и гладкие с другой.

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

*Таблетки 75 мг + 50 мг + 100 мг (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор):*
Оранжевые таблетки капсулоподобной формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «T100» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

*Таблетки 150 мг (ивакафтор):*
Голубые таблетки капсулоподобной формы, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «V150» черного цвета на одной стороне и гладкие с другой.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1 Показания к применению

Препарат Трикафта показан для лечения муковисцидоза (MB) 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*

Рекомендованная 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.

**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 весом 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 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

| | | |
|---|---|---|
| от 6 до 12 лет и весом 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 пропущенную дозу как можно скорее и продолжить прием 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 то же время.

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*
Клинические исследования препарата Трикафта у пациентов в возрасте 65 лет и старше не проводились.

*Пациенты с нарушением функции печени*
У пациентов с нарушением функции печени легкой степени корректировка дозы не требуется (класс А по классификации Чайлд-Пью) (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 классификации Чайлд-Пью) лечение препаратом не рекомендуется. В ходе клинического исследования, в котором приняли участие 11 добровольцев с нарушениями функции печени средней степени тяжести функции печени, у одного участника отмечено повышение общего и прямого билирубина более, чем в 2 раза относительно верхних границ нормы (ВГН), у второго участника — повышение прямого билирубина более, чем в 4,5 раза относительно ВГН. Применение препарата Трикафта у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести функции печени 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 уменьшенной 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 Трикафта у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучали, однако ожидается, что экспозиция будет выше, чем у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести функции печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применять препарат Трикафта противопоказано (см. разделы 4.3, 4.4, 4.8 и 5.2).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

| **Легкая степень (класс А по классификации Чайлд-Пью)** | **Нарушения средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью)** | **Тяжелая степень (класс С по классификации Чайлд-Пью)** |
|---|---|---|
| Коррекция дозы не проводится | Применение препарата Трикафта целесообразно, только если существует явная медицинская необходимость, а ожидаемая польза превышает риски.<br><br>При назначении препарат Трикафта следует принимать с осторожностью в уменьшенной дозе следующим образом:<br>• День 1: необходимо принять две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром<br>• День 2: необходимо принять одну таблетку, содержащую ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром<br>• Следует продолжать чередовать схему приема в день 1 и день 2.<br>• Не следует принимать вечернюю дозу таблетки, содержащую ивакафтор. | Применение противопоказано (см.раздел 4.3) |

*Пациенты, принимающие лекарственные препараты, являющиеся ингибиторами CYP3A*

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

**Таблица 3. Коррекция дозы при совместном приеме препарата Трикафта с умеренными и мощными ингибиторами CYP3A**

**Умеренные ингибиторы 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 ивакафтор, в разные дни.
^ Не следует принимать вечернюю дозу таблетки, содержащей ивакафтор.

**Мощные ингибиторы CYP3A**

| | **День 1** | **День 2** | **День 3** | **День 4#** |
|---|---|---|---|---|
| **Утренняя доза** | Две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор | Нет приема | Нет приема | Две таблетки, содержащие ивакафтор + 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 Трикафта 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 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 Трикафта у детей в возрасте младше 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь; таблетки следует проглатывать целиком.

Необходимо сообщить пациентам, что препарат Трикафта 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

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

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Повышение активности «печеночных» трансаминаз и поражение печени

Случаи печеночной недостаточности, приведшие к трансплантации, были зарегистрированы в течение первых 6 месяцев лечения у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени и без него.

У пациентов с МВ, принимавших препарат Трикафта, наблюдалось изолированное повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина. В некоторых случаях повышение активности «печеночных» трансаминаз было связано с сопутствующим повышением уровня общего билирубина и/или международного нормализованного соотношения (МНО) и привело к госпитализации пациентов для проведения вмешательства, 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 Трикафта, каждый месяц в течение первых 6 месяцев лечения, каждые 3 месяца в течении следующих 6 месяцев и затем ежегодно. Для пациентов с гепатобилиарным заболеванием в анамнезе или повышением показателей функциональных проб печени следует рассмотреть возможность более частого мониторинга. Необходимо прервать прием препарата Трикафта и быстро измерить уровень сывороточных трансаминаз и общего билирубина, если у пациента появятся клинические признаки или симптомы, указывающие на повреждение печени (например, желтуха и/или темная моча, необъяснимая тошнота или рвота, боль в правом верхнем квадранте или анорексия). Необходимо прекратить прием препарата в случае значительного повышения показателей функции печени, например, уровень АЛТ/АСТ в пять раз выше ВГН, или АЛТ/АСТ в три раза выше ВГН в сочетании с билирубином, превышающим ВГН в два раза. Следует тщательно наблюдать за результатами лабораторных исследований до нормализации показателей. После разрешения проблемы, необходимо оценить соотношение «польза-риск» от возобновления терапии препаратом (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2). Пациенты, которые возобновят лечение после перерыва, должны находиться под тщательным наблюдением.

У пациентов с уже существующим заболеванием печени на поздней стадии (например, цирроз, портальная гипертензия) препарат Трикафта следует применять с осторожностью и только в том случае, если ожидаемая польза от лечения превышает риски.

Одновременное использование с индукторами CYP3A

Одновременное применение индукторов CYP3A значительно снижает экспозицию ивакафтора, а также может снизить экспозицию тезакафтора и элексакафтора и привести к снижению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

терапевтической эффективности препарата Трикафта. Поэтому совместное применение с мощными индукторами CYP3A не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.2).

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

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов
Применение препарата Трикафты у пациентов с муковисцидозом, 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 использование кортикостероидов, воздействие облучения), нельзя исключать потенциальный риск, связанный с приемом ивакафтора. У пациентов детского возраста, начинающих терапию препаратом Трикафта, рекомендуется проводить исходные и последующие офтальмологические обследования (см. разделы 5.1 и 5.3).

Вспомогательные вещества
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой голубого цвета, содержит лактозы моногидрат.
Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

## 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды формы взаимодействия

Возможное влияние других препаратов на ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор

*Индукторы CYP3A*
Ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор являются субстратами CYP3A (ивакафтор является чувствительным субстратом CYP3A). Одновременное использование индукторов CYP3A может привести к снижению экспозиций и, как следствие, снижению эффективности препарата Трикафта. Совместный прием ивакафтора с рифампицином, мощным индуктором CYP3A, значительно снизил экспозицию ивакафтора (площадь под кривой (AUC)) на 89 %. Предполагается, что экспозиции тезакафтора и элексакафтора будут снижаться при совместном применении с мощными индукторами CYP3A. Поэтому совместное применение препарата Трикафта с мощными индукторами CYP3A не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Примеры мощных индукторов CYP3A:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

*Ингибиторы CYP3A*
Совместный прием с итраконазолом, сильным ингибитором 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 CYP3A доза препарата Трикафта должна быть уменьшена (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).

Примеры мощных ингибиторов CYP3A:
- кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол
- телитромицин и кларитромицин

Результаты продемонстрировали, что совместное применение с умеренными ингибиторами CYP3A может увеличить AUC тезакафтора и элексакафтора примерно в 1,9–2,3 раза и 2,1 раза соответственно. Совместное применение с флуконазолом увеличило AUC ивакафтора в 2,9 раза. При совместном применении с умеренными ингибиторами CYP3A доза препарата Трикафта должна быть уменьшена (см. разделы 4.2, 4.4 и радел 5.2).
Примеры умеренных ингибиторов CYP3A:
- флуконазол
- эритромицин

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

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

*Возможность взаимодействия с белками-транспортерами*
В исследованиях, проведенных *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 неизменной форме.
В исследованиях, проведенных *in vitro*, было показано, что тезакафтор является субстратом для транспортера захвата OATP1B1, эффлюксных транспортеров *P*-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы. 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 неизменной 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

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 неизменном 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 ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор на другие лекарственные препараты

*Субстраты CYP2C9*
Ивакафтор может ингибировать CYP2C9, поэтому при совместном применении препарата Трикафта с варфарином рекомендуется надлежащий мониторинг международного нормализованного отношения (МНО). К другим лекарственным препаратам, экспозиция которых может быть увеличена приемом препарата Трикафта, относятся глимепирид и глипизид; эти препараты следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

*Транспортеры*
Совместное применение ивакафтора или 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 Трикафта 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 Трикафта 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 Трикафта с этинилэстрадиолом/левоноргестрелом, в ходе которого установили, что препарат не оказывает клинически значимого влияния на действие орального контрацептива. Не ожидается, что препарат Трикафта окажет влияние на эффективность оральных контрацептивов.

## 4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные и неполные данные клинических исследований о риске, связанном с приемом Трикафта или его отдельных компонентов, ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора, у беременных женщин. Несмотря на отсутствие исследований о влиянии одновременного применения ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора на репродуктивную функцию животных,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

были проведены отдельные исследования о влиянии каждого активного компонента препарата Трикафта 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 Трикафта следует применять во время беременности только в случае очевидной необходимости, а 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 от грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате Трикафта и любые потенциальные нежелательные реакции для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, от приема препарата Трикафта или патологического состояния матери (см. раздел 5.3).
Препарат Трикафта 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 исследований снижения фертильности при применении комбинации элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора; однако описаны отдельные исследования 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 Трикафта может вызвать головокружение. Пациентам, испытывающим головокружение, следует воздержаться от управления 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 уровня «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 Трикафта составлен на основе данных 510 пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше, которые принимали участие в двух контролируемых исследованиях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

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 (до 96 недель приема препарата Трикафта). В двух контролируемых исследованиях в общей сложности 257 пациентов в возрасте 12 лет и старше получили хотя бы одну дозу препарата Трикафта.

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)

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

В исследовании 1 среди серьезных нежелательных реакций, которые чаще возникали у пациентов, получавших препарат Трикафта 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.

Табличный перечень нежелательных реакций

В таблице 4 приведены нежелательные реакции, возникшие у ≥5 % пациентов, получавших препарат Трикафта, 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 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

**Таблица 4. Нежелательные реакции у ≥5 % пациентов, получавших препарат Трикафта, их количество выше, чем в группе плацебо на ≥1 % в Исследовании 1**

| Системно-органный класс | Нежелательные реакции (предпочтительный термин) | Препарат Трикафта N = 202 n (%) | Плацебо N = 201 n (%) | Частота возникновения (для препарата Трикафта) |
|---|---|---|---|---|
| Инфекции и инвазии | Инфекция верхних дыхательных путей[a] | 32 (16) | 25 (12) | очень часто |
| | Ринит | 15 (7) | 11 (5) | часто |
| | Грипп | 14 (7) | 3 (1) | часто |
| | 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 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Сыпь[c] | 21 (10) | 10 (5) | очень часто |
| Лабораторные и инструментальные данные | Повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) | 20 (10) | 7 (3) | часто |
| | Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) | 19 (9) | 4 (2) | часто |
| | Повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови | 19 (9) | 9 (4) | часто |
| | Повышенный уровень 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
[c] сыпь, генерализованная сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, зудящая сыпь

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Среди других нежелательных реакций, которые возникали у пациентов, получавших препарат Трикафта, с частотой от 2 до <5 %, что выше, чем в группе плацебо на ≥1 %, отмечались: метеоризм, вздутие живота, конъюнктивит, фарингит, инфекции дыхательных путей, тонзиллит, инфекции мочевыводящих путей, повышение уровня 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

*Проявления сыпи*

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

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

Отклонения лабораторных анализов и основных показателей жизнедеятельности

*Повышение уровня функциональных «печеночных» проб*

В исследовании 1 частота повышения «печеночных» трансаминаз до максимального уровня (АЛТ или АСТ) была >8, >5 или >3 раз по сравнению с ВГН и составила 1 %, 2 % и 8 % у пациентов, получавших препарат Трикафта, и 1 %, 1 % и 5 % у пациентов из группы плацебо. Частота нежелательных реакций, связанных с повышением трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), составила 11 % у пациентов, получавших препарат Трикафта, 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 препарат Трикафта, и <1 % у пациентов, получавших плацебо. Максимальное повышение непрямого и прямого билирубина >1,5 раза по сравнению с ВГН наблюдалось у 11 % и 3 % пациентов, получавших препарат Трикафта, соответственно. Ни у одного пациента, получавшего препарат Трикафта, 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 уровня «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 препарат Трикафта, не отмечалось повышения уровня «печеночных» трансаминаз, трехкратно превышающего ВГН, в сочетании с повышением общего билирубина в два раза выше ВГН, или прекращения терапии из-за повышения уровня «печеночных» трансаминаз.

*Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК)*

В исследовании 1 частота максимального повышения КФК >5 раз по сравнению с ВГН составила 10 % у пациентов, получавших препарат Трикафта, и 5 % у пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, получавших препарат Трикафта и у которых было отмечено

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

повышение КФК >5 раз выше ВГН, у 14 % (3/21) требовалось прервать терапию, но ни один из них не прекратил лечение.

*Повышенное артериальное давление*
В исследовании 1 максимальное повышение среднего систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем составило 3,5 мм рт. ст. и 1,9 мм рт. ст. соответственно для пациентов, получавших препарат Трикафта (исходный уровень: 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 (исходный уровень: 114 мм рт. ст. систолическое и 70 мм рт. ст. диастолическое давление).

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

Другие особые группы пациентов
За исключением половых различий в случаях появления сыпи, профиль безопасности препарата Трикафта в целом был сходным во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, исходного уровня 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 Трикафта. 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 заболеванием печени на поздней стадии или без него (например, циррозом, портальной гипертензией). Частота неизвестна (см. раздел 4.4).
- Поражение печени, характеризующееся сопутствующим повышением «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) и уровня общего билирубина. Частота неизвестна (см. раздел 4.4).

Сообщения 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.
адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

тел.: +7 800 550 99 03
адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

### 4.9 Передозировка

При передозировке препаратом Трикафта 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 крысы 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.

В качестве порогового значения ответа на транспорт хлора CFTR в условиях *in vitro* взяли его чистое увеличение, как минимум на 10 % по сравнению с исходным уровнем, потому что такой уровень предсказуем или ожидаемо продемонстрирует клиническое преимущество. Для отдельных мутаций величина чистого 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор увеличивают транспорт ионов хлора по крайней мере на 10 % по сравнению с исходным уровнем.

**Таблица 5. Перечень мутаций гена *CFTR*, чувствительных к препарату Трикафта**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *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* |
| *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.

Фармакодинамическое действие

*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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

*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 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 увеличения интервалов QT/QTc у здоровых добровольцев не наблюдалось.

Клиническая эффективность и безопасность

*Эффективность*
Эффективность препарата Трикафта 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 ивакафтор + тезакафтор. Промежуточный анализ планировали провести, 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 пациентов, гомозиготных по мутации *F508del*. Пациенты получали ивакафтор 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтор 100 мг 1 р/сут в течение 4-недельного открытого периода приема, а затем их разделили на группы и определили дозы приема препарата Трикафта или ивакафтора 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтора 100 мг 1 р/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 NaCl). При скрининге пациенты имели $ОФВ_1$ % 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* или *Mycobacterium abscessus*, или у которых на скрининге были отмечены отклонения биохимических показателей печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глуталтрансфераза (ГГТ) $\geq$ 3 х ВГН или общий билирубин $\geq$ 2 х ВГН) были исключены из исследований. Участники исследования 1 и 2 соответствовали критериям отбора для 96-недельного дополнительного открытого исследования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

*Исследование 1*

В исследовании 1 приняли участие 403 пациента (200 пациентов — группа препарата Трикафта, 203 — группа плацебо) с МВ в возрасте 12 лет и старше (средний возраст — 26,2 года). Исходное среднее значение $ОФВ_1$ % д.в. составляло 61,4 % (диапазон: 32,3 %, 97,1 %). В качестве первичной конечной точки, оцениваемой в ходе промежуточного анализа, было взято среднее абсолютное изменение $ОФВ_1$ % 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 $ОФВ_1$ % 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-й неделе и на протяжении 24 недель.

Из 403 пациентов, включенных в промежуточный анализ, разница в среднем абсолютном изменении $ОФВ_1$ % д.в. относительно исходного уровня между группами пациентов, принимающих препарат Трикафта, 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 препарат Трикафта, и пациентами, принимающих плацебо, для среднего абсолютного изменения $ОФВ_1$ % д.в. от исходного уровня за 24 недели составила 14,3 процентных пункта (95 % ДИ: 12,7, 15,8; $P$ <0,0001). Улучшение среднего значения $ОФВ_1$ % д.в. наблюдалось при первой оценке на 15-й день и сохранялось в течение 24 недель терапии (см. рис. 1). Улучшение $ОФВ_1$ % д.в. наблюдалось независимо от возраста, исходного уровня $ОФВ_1$ % д.в., пола и географического региона. См. таблицу 6 сводных первичных и основных вторичных результатов исследования 1.

В исследовании 1 приняли участие 18 пациентов, принимавших препарат Трикафта с $ОФВ_1$ % д.в. <40 на исходном уровне. Безопасность и эффективность в этой подгруппе были сопоставимы с теми, которые наблюдались в общей популяции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

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

| **Анализ** | **Статистические данные** | **Различие между группами лечения * препаратом Трикафта ((N=200) и плацебо (N=203)** |
|---|---|---|
| **Первичные критерии (промежуточный анализ полной выборки)**** | | |
| Абсолютное изменение $ОФВ_1$ % д.в. относительно исходного уровня на неделе 4 | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | 13,8 (12,1, 15,4)<br>*P* < 0,0001 |
| **Основные вторичные (промежуточный анализ полной выборки)** #** | | |
| Абсолютное изменение $ОФВ_1$ % д.в. относительно исходного уровня до 24-й недели<br>(проценты) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | 14,3 (12,7, 15,8)<br>*P* < 0,0001 |
| Количество обострений со стороны органов дыхания от начала до 24-й недели ‡$ | Отношение рисков (95 % ДИ)<br>значение *P* | 0,37 (0,25, 0,55)<br>*P* < 0,0001 |
| Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 24 неделе<br>(ммоль/л) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | – 41,8 (– 44,4, – 39,3)<br>*P* < 0,0001 |
| Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по муковисцидозу (CFQ-R) относительно исходного значения до 24-й недели (пункты) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | 20,2 (17,5, 23,0)<br>*P* < 0,0001 |
| Абсолютное изменение ИМТ относительно исходного уровня на 24 неделе ($кг/м^2$) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | 1,04 (0,85, 1,23)<br>*P* < 0,0001 |
| Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 4 неделе (ммоль/л) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | – 41,2 (– 44,0, – 38,5)<br>*P* < 0,0001 |
| Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по муковисцидозу (CFQ-R) относительно исходного значения на 4-й неделе (пунктов) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | 20,1 (16,9, 23,2)<br>*P* < 0,0001 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

$ОФВ_1$ % д.в. — объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин; ДИ — доверительный интервал; CFQ-R — пересмотренная анкета по муковисцидозу; ИМТ — индекс массы тела.

*Разница в терапии оценивалась по критериям эффективности в отношении изменений $ОФВ_1$ % д.в., концентрации хлорида в потовой жидкости, CFQ-R и ИМТ; отношение частот принято в качестве критерия эффективности для оценки количества легочных обострений.

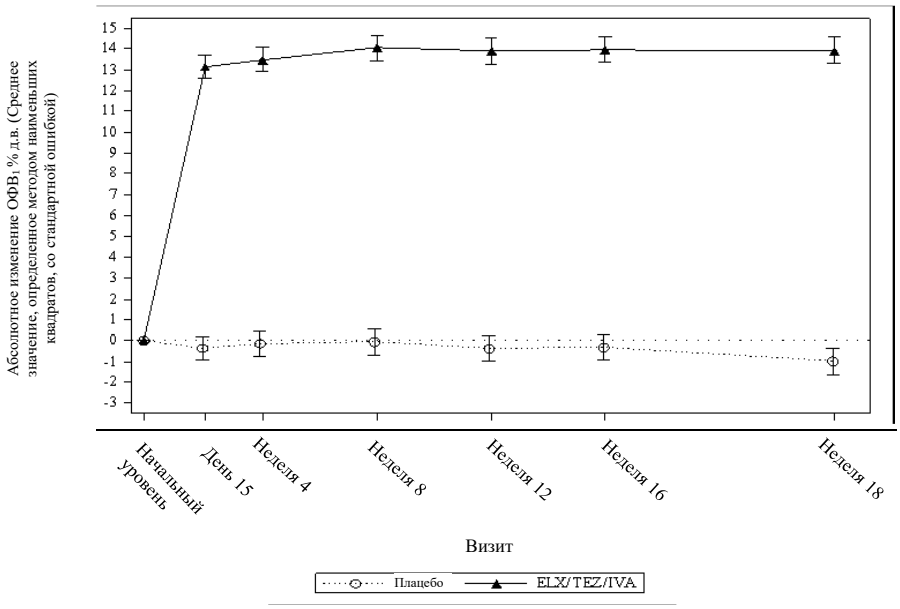
**Первичные конечные точки определяли по результатам промежуточного анализа у 403 пациентов.

# 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 препарата Трикафта составило 41 (0,37) и 113 (0,98) в группе плацебо.

**Рис. 1. Абсолютное изменение относительно исходного уровня $ОФВ_1$ % д.в. при каждом визите (исследование 1)**




*Исследование 2*

В исследовании 2 участвовали 107 пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше (средний возраст — 28,4 года). Среднее значение $ОФВ_1$ % д.в. по сравнению с исходным уровнем через 4 недели открытого периода приема ивакафтора/тезакафтора составило 60,9 % (диапазон: 35,0 %, 89,0 %). В качестве первичной конечной точки взяли среднее абсолютное изменение $ОФВ_1$ % 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

сравнению с исходным уровнем на 4-й неделе. Терапия препаратом Трикафта по сравнению с ивакафтором/тезакафтором показала статистически значимое улучшение $ОФВ_1$ % д.в. на 10,0 процентных пунктов (95 % ДИ: 7,4, 12,6; *P*<0,0001). Улучшение среднего показателя $ОФВ_1$ % д.в. наблюдали в ходе первого анализа, проведенного на 15-й день. Улучшение $ОФВ_1$ % д.в. наблюдалось независимо от возраста, пола, исходного уровня $ОФВ_1$ % д.в. и географического региона. См. таблицу 7 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 пациентов, принимавших препарат Трикафта (N=55), и пациентами, принимавшими ивакафтор/тезакафтор # (N=52)** |
|---|---|---|
| **Первичные критерии** | | |
| Абсолютное изменение $ОФВ_1$ % д.в. относительно исходного уровня на неделе 4 | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | 10,0 (7.4, 12.6)<br>*P* < 0,0001 |
| **Ключевые вторичные конечные точки:** | | |
| Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 4 неделе (ммоль/л) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | –45,1 (–50,1, – 40,1)<br>*P* < 0,0001 |
| Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по муковисцидозу (CFQ-R) относительно исходного значения Неделя 4 (пункты) | Разница между группами лечения (95 % ДИ)<br>значение *P* | 17,4 (11,8, 23,0)<br>*P* <0,0001 |

$ОФВ_1$ % д.в. - объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин; ДИ -доверительный интервал; CFQ-R -пересмотренная анкета по муковисцидозу.
*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 р/сут

Пациенты детского возраста

На основании исследований, проведенных в условиях *in vitro* безопасность и эффективность препарата Трикафта для лечения МВ у пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, имеющих хотя бы одну мутацию *F508del* гена CFTR или мутацию гена CFTR, которая является чувствительной, была подтверждена. Применение препарата Трикафта по данному показанию было

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

подтверждено результатами 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 препарат Трикафта, 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 Трикафта 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 аналогичные уровни экспозиции 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 Трикафта 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 весом менее 30 кг), либо комбинацию ивакафтор 150 мг + тезакафтор 100 мг + элексакафтор 200 мг утром и ивакафтор 150 мг вечером (для пациентов весом 30 кг и более) (исследование 3). Профиль безопасности препарата для пациентов в этом исследовании был аналогичен тому, который наблюдали в исследовании 1 (см. раздел 4.8).

Безопасность и эффективность препарата Трикафта 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 компонентов препарата Трикафта**

| | **Ивакафтор** | **Тезакафтор** | **Элексакафтор** |
|---|---|---|---|
| **Общая информация** | | | |
| AUCss (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) |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

| **Таблица 8. Фармакокинетические параметры компонентов препарата Трикафта** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Ивакафтор** | **Тезакафтор** | **Элексакафтор** |
| Время до достижения равновесного состояния, дни | В течение 3–5 дней | В течение 8 дней | В течение 7 дней |
| Коэффициент накопления | 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 (CO) кажущийся объем распределения, L[г] | 293 (89,8) | 82,0 (22,3) | 53,7 (17,7) |
| Связывание с белками[д] | приблизительно 99 % | приблизительно 99 % | > 99 % |
| **Элиминация** | | | |
| Среднее (CO) эффективное время 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 M1 | Тезакафтор M1 | Элексакафтор M23 |
| Активность метаболитов относительно исходного соединения | примерно 1/6 исходного вещества | Аналогичная | Аналогичная |
| **Элиминация[ж]** | | | |
| Основной путь | • Выведение через кишечник: 87,8 %<br>• Выведение почками: 6,6 % | • Выведение через кишечник: 72 % (в неизменном виде или в виде M2-TEZ)<br>• Выведение почками: 14 % (0,79 % в неизменном виде) | • Выведение через кишечник: 87,3 % (в основном в виде метаболитов)<br>• Выведение почками: 0,23 % |
| [а] На основе применения тезакафтора 100 мг и элексакафтора 200 мг 1 р/сут или ивакафтора 150 мг каждые 12 часов в равновесном состоянии у пациентов с МВ в возрасте от 12 лет и старше. | | | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

| **Таблица 8. Фармакокинетические параметры компонентов препарата Трикафта** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Ивакафтор** | **Тезакафтор** | **Элексакафтор** |
| [б]$AUC_{0-24ч.}$<br>[в]$AUC_{0-12ч.}$<br>[г] Ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор в целом не разделяются в эритроцитах человека.<br>[д]Тезакафтор и элексакафтор связываются в основном с альбумином. Ивакафтор в первую очередь связывается с альбумином, альфа-1-кислотным гликопротеином и гамма-глобулином человека.<br>[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.<br>[ж] После применения доз, меченных радиоактивным изотопом.<br>$AUC_{ss}$ — площадь под кривой зависимости концентрации от времени в равновесном состоянии; СО — стандартное отклонение; $C_{max}$ — максимальная наблюдаемая концентрация; $T_{max}$ — время достижения максимальной концентрации; AUC — площадь под кривой зависимости концентрации от времени. | | | |

Дети

*Дети в возрасте от 6 до 12 лет*

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

| **Таблица 9. Среднее (СО) воздействие ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора, наблюдаемое в равновесном состоянии, в зависимости от возрастной группы и применяемой дозы** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Возрастная группа** | **Доза** | **Ивакафтор $AUC_{0-12ч,ss}$ (мкг·ч/мл)** | **$AUC_{0-24ч,ss}$ (мкг·ч/мл) тезакафтора** | **Элексакафтор $AUC_{0-24ч,ss}$ (мкг·ч/мл)** |
| 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 р/сут/ элексакафтор 100 мг 1 р/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 зависимости концентрации от времени 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 фармакокинетическом (ФК) анализе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

После перорального применения препарата Трикафта у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет (ивакафтор 150 мг каждые 12 часов, либо тезакафтор 100 мг 1 р/сут, либо элексакафтор 200 мг 1 р/сут), среднее (±СО) $AUC_{ss}$ составило 10,6 (3,35) мкг·ч/мл, 88,8 (21,8) мкг·ч/мл и 147 (36,8) мкг·ч/мл соответственно для ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора, аналогично показателям $AUC_{ss}$ у взрослых пациентов.

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек*
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).

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

*Ивакафтор и тезакафтор*
После применения нескольких доз ивакафтора и тезакафтора в течение 10 дней у пациентов со средней степенью нарушения функции печени AUC была примерно на 36 % выше, а $C_{max}$ при применении тезакафтора — на 10 % выше и в 1,5 раза более высокая AUC, но аналогичная $C_{max}$ 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 классификации Чайлд-Пью, оценка 10–15). 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 классификации Чайлд-Пью, оценка от 7 до 9) 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 M23-ELX, AUC на 36 % выше и $C_{max}$ на 24 % выше комбинированно для элексакафтора и 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 здоровых добровольцев с соответствующими демографическим характеристикам (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8)

*Пациенты мужского и женского пола*
На основе ФК популяционного анализа воздействие ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора у мужчин и женщин одинаково.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

*Потенциальное влияние ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор на другие лекарственные препараты*
На основе результатов исследования *in vitro*, элексакафтор и тезакафтор обладают низким потенциалом ингибирования CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, в то время как ивакафтор может ингибировать CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A. Однако результаты клинических исследований свидетельствовали о том, что комбинированный режим применения ивакафтора/тезакафтора не обладает ингибирующим действием на CYP3A, а ивакафтор не является ингибитором CYP2C8 или CYP2D6.

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

На основе результатов исследования *in vitro*, 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, увеличивало воздействие дигоксина в 1,3 при проведении клинического исследования. На основе результатов исследования *in vitro*, элексакафтор и 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 воздействие 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** | **Среднее геометрическое соотношение (90 % ДИ) других лекарственных препаратов Отсутствие эффекта = 1,0** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | AUC | $C_{max}$ |
| Мидазолам 2 мг, однократная доза для приема внутрь | ивакафтор 150 мг каждые 12 ч/ тезакафтор 100 мг 1 р/сут | ↔ Мидазолам | 1,12 (1,01; 1,25) | 1,13 (1,01; 1,25) |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

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

| **Доза и схема применения** | | **Влияние на ФК других лекарственных препаратов** | **Среднее геометрическое соотношение (90 % ДИ) других лекарственных препаратов Отсутствие эффекта = 1,0** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | AUC | $C_{max}$ |
| Дигоксин 0,5 мг, однократный прием | ивакафтор 150 мг каждые 12 часов/ тезакафтор 100 мг 1 р/сут | ↑ Дигоксин | 1,30 (1,17, 1,45) | 1,32 (1,07, 1,64) |
| Пероральные контрацептивы Этинилэстрадиол 30 мкг/ левоноргестрел 150 мкг 1 р/сут | ивакафтор 150 мг каждые 12 ч/ тезакафтор 100 мг 1 р/сут/ элексакафтор 200 мг 1 р/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) |
| Розиглитазон 4 мг, однократная доза для приема внутрь | ивакафтор 150 мг каждые 12 ч | ↔ Розиглитазон | 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 CYP3A. Действие ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора будет снижаться за счет сопутствующих индукторов CYP3A и увеличиваться сопутствующими ингибиторами CYP3A.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствовали о том, что тезакафтор и элексакафтор являются субстратами для переносчика оттока *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.

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**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

| **Доза и схема применения** | | **Влияние на ФК ивакафтора, тезакафтора и/или элексакафтора** | **Среднее геометрическое соотношение (90 % ДИ) ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора Отсутствие эффекта = 1,0** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **AUC** | **$C_{max}$** |
| Итраконазол<br>200 мг каждые 12 часов в день 1, затем 200 мг 1 р/сут | ивакафтор 50 мг 1 р/сут + тезакафор 25 мг 1 р/сут | ↑ Ивакафтор | 15,6<br>(13,4; 18,1) | 8,60<br>(7,41; 9,98) |
| | | ↑ Тезакафтор | 4,02<br>(3,71; 4,63) | 2,83<br>(2,62; 3,07) |
| Итраконазол<br>200 мг 1 р/сут | тезакафтор 50 мг однократно + элексакафтор 20 мг | ↑ Тезакафтор | 4,51<br>(3,85, 5,29) | 1,48<br>(1,33, 1,65) |
| | | ↑ Элексакафтор | 2,83<br>(2,59, 3,10) | 1,05<br>(0,977, 1,13) |
| Кетоконазол<br>400 мг 1 р/сут | ивакафтор 150 мг однократно | ↑ Ивакафтор | 8,45<br>(7,14, 10,0) | 2,65<br>(2,21, 3,18) |
| Ципрофлоксацин<br>750 мг каждые 12 ч | ивакафтор 150 мг каждые 12 часов + тезакафтор 50 мг каждые 12 часов | ↑ Ивакафтор* | 1,17<br>(1,06; 1,30) | 1,18<br>(1,06; 1,31) |
| | | ↔ Тезакафтор | 1,08<br>(1,03; 1,13) | 1,05<br>(0,99; 1,11) |
| Рифампицин<br>600 мг 1 р/сут | ивакафтор 150 мг однократно | ↓ Ивакафтор | 0,114<br>(0,097, 0,136) | 0,200<br>(0,168; 0,239) |
| Флуконазол<br>Разовая доза 400 мг в день 1, затем 200 мг 1 р/сут | ивакафтор 150 мг каждые 12 ч | ↑ Ивакафтор | 2,95<br>(2,27; 3,82) | 2,47<br>(1,93; 3,17) |
| ↑ – повышение, ↓ – понижение, ↔ – без изменений. ДИ — доверительный интервал; ФК — фармакокинетика<br>* Эффект не является клинически значимым *(раздел 4.5 Взаимодействие с лекарственными препаратами)* | | | | |

## 5.3Данные доклинической безопасности

Беременность

В исследованиях развития эмбриона и плода (EFD) на животных пероральное введение элексакафтора беременным крысам и кроликам в период органогенеза не было продемонстрировано тератогенного или неблагоприятного воздействия на развитие при дозах, которые приводили к воздействию на материнский организм, и которое у крыс приблизительно в 2 раза превышало воздействие максимальной рекомендуемой дозы для человека (MRHD - Maximum Recommended Human Dose) 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 воздействие максимальной рекомендуемой дозы 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

тератогенности или развития нежелательных реакций воздействия, которые влияли на материнский организм приблизительно в 5 и 14 раз сильнее, чем MRHD 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 вызывали воздействие на материнский организм примерно в 1 раз, примерно в 1 раз и в 3 раза сильнее, чем воздействие MRHD, 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 EFD 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 воздействии до 5 и 14 раз соответственно, MRHD (на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов (для крыс) и AUC ивакафтора (для кроликов). В исследовании пре- и постнатального развития (PPND) на беременных крысах, получавших дозу от 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 MRHD (на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов при пероральной дозе для матери до 100 мг/кг/день). Снижение массы тела плода наблюдали при токсичной для материнского организма дозе, которая вызывала экспозицию в 5 раз, превышающую экспозицию при MRHD (на основании суммарных AUC ивакафтора и его метаболитов). Плацентарный перенос ивакафтора наблюдали у беременных самок крыс и кроликов.

*Тезакафтор*
В ходе исследования EFD 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 воздействии до 3 и 0,2 раза соответственно, MRHD (на основании суммарных AUC тезакафтора и его метаболита M1-TEZ). Более низкая масса тела плода наблюдалась у кроликов при токсичной дозе для матери, которая приблизительно 1 раз вызвала большее воздействие, чем MRHD (на основании суммарных AUC тезакафтора и метаболита M1-TEZ при введении матери дозы 50 мг/кг/день). В исследовании пре- и постнатального развития (PPND) на беременных крысах, получавших дозу от 6-го дня беременности до 18-го дня лактации, тезакафтор не оказывал нежелательных реакций на развитие детенышей при однократном воздействии MRHD (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 воздействие на организм, примерно в 2 раза превышающее воздействие MRHD (на основании суммарных AUC тезакафтора и метаболита M1-TEZ при введении внутрь дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

50 мг/кг/день для матери). Плацентарный перенос тезакафтора наблюдали у беременных самок крыс.

*Элексакафтор*
В исследовании развития 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 воздействии до 9 раз MRHD (на основании суммарных AUC элексакафтора и его метаболита при введении внутрь у самки дозы до 40 мг/кг/день). Снижение средних значений массы тела плода наблюдалось при введении доз ≥25 мг/кг/день, при которых воздействие на материнский организм превышало MRHD в 4 раза. В исследовании EFD на беременных кроликах, которым вводили препарат в период органогенеза с 7-го по 20-й день беременности, элексакафтор не оказывал тератогенного воздействия при применении дозы, в 4 раза превышающей MRHD (на основании AUC элексакафтора при введении матери дозы до 125 мг/кг/день). В ходе исследовании пре- и постнатального развития (PPND) у беременных крыс, получавших дозу с 6 дня беременности по 18 день лактации, элексакафтор не вызвал аномалий развития у детенышей при введении матери доз до 10 мг/кг/день (примерно в 1 раз выше MRHD 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. 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 $AUC_{0–72\ ч}$).

*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 $AUC_{0–72\ ч}$).

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/день и 50 мг/кг/день,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

соответственно (примерно эквивалентно 2 и 7-кратному MRHD соответственно на основе суммированных AUC ивакафтора и его метаболитов).

Ивакафтор продемонстрировал отрицательные результаты по генотоксичности в следующих анализах: тест Эймса на мутацию бактериального гена, 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/день (примерно в 7 и 5 раз соответственно MRHD, основанный на суммированных AUC ивакафтора и его метаболитов). Наблюдалось увеличение при продолжительном диэструсе у самок при дозе 200 мг/кг/сут. Ивакафтор также увеличивал количество самок со всеми нежизнеспособными эмбрионами и уменьшал желтые тела, снижал количество имплантаций и жизнеспособных эмбрионов у крыс при дозе 200 мг/кг/сут (примерно в 5 раз MRHD на основе суммированных AUC ивакафтора и его 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 пероральных дозах до 50 и 75 мг/кг/день не обнаружено доказательств онкогенности тезакафтора (примерно в 1 и 2 раза больше MRHD на основе суммированных 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 по генотоксичности в следующих анализах: тест Эймса на мутацию бактериального гена, 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/день (примерно в 3 раза больше MRHD 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 по генотоксичности в следующих анализах: тест Эймса на мутацию бактериального гена, анализ микроядер в клетках млекопитающих *in vitro* в клетках TK6 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 MRHD соответственно (на основе суммированных 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 MRHD (на основе суммированных AUC элексакафтора и его метаболита). Более низкие показатели

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

мужской и женской фертильности, мужского совокупления и женского оплодотворения наблюдались у самцов при дозе 75 мг/кг/сут и у самок при дозе 35 мг/кг/сут, что примерно в 6 и 7 раз превышает MRHD (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/день и выше (в 0,21 раза больше MRHD на основе системного воздействия 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 постнатального дня (PND) и до 35–49 PND. Судороги и смерть наблюдались у неполовозрелых крыс, получавших тезакафтор в дозе 100 мг/кг/сут (приблизительно эквивалентно увеличению MRHD в 1,9 раза на основе суммированных AUC тезакафтора и его метаболита, M1-TEZ). Уровень дозы без эффекта был определен как 30 мг/кг/сут (приблизительно эквивалентно 0,8 MRDH на основе суммированных значений AUC тезакафтора и его метаболита, M1-TEZ). Результаты были связаны с дозой и, как правило, были более серьезными, когда применение тезакафтора было начато ранее в постнатальном периоде (PND 7, что было бы приблизительно эквивалентно новорожденному человеку). Тезакафтор и его метаболит M1-TEZ являются субстратами для *P*-гликопротеина. Более низкие уровни активности *P*-гликопротеина в головном мозге у молодых крыс приводили к более высоким уровням в мозге тезакафтора и M1-TEZ. Эти результаты не имеют отношения к указанной педиатрической популяции в возрасте от 6 до 11 лет, для которой уровни активности *P*-гликопротеина эквивалентны уровням, наблюдаемым у взрослых.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ
Трикафта, 37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

*Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета*

*Ядро*
Кроскармеллоза натрия
Целлюлоза микрокристаллическая
Магния стеарат

*Оболочка*
Опадрай оранжевый*
* - опадрай оранжевый содержит гипромеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, титана диоксид (E171), тальк, краситель железа оксид желтый (E172(iii)), краситель железа оксид красный (E172(ii))

*Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой голубого цвета*
*Ядро*
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

*Оболочка*
Опадрай II синий*
Воск карнаубский

*Чернила*
Опакод черный **

* - опадрай II синий содержит поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрагол (ПЭГ) 3350, тальк, краситель синий №2 для химической и пищевой промышленности/алюминиевый лак на основе индигокармина (Е132)
** - опакод черный содержит шеллак, изопропиловый спирт, краситель железа оксид черный (Е172(i)), *н*-бутиловый спирт, пропиленгликоль, аммония гидроксид

Трикафта, 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой
*Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой оранжевого цвета*
*Ядро*
Кроскармеллоза натрия
Целлюлоза микрокристаллическая
Магния стеарат

*Оболочка*
Опадрай оранжевый*
* - опадрай оранжевый содержит гипромеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, титана диоксид (Е171), тальк, краситель железа оксид желтый (Е172(iii)), краситель железа оксид красный (Е172(ii))

*Вспомогательные вещества для таблеток, покрытых пленочной оболочкой голубого цвета*
*Ядро*
Целлюлоза микрокристаллическая
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

*Оболочка*
Опадрай II синий*
Воск карнаубский

*Чернила*
Опакод черный **

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

* - опадрай II синий содержит поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол (ПЭГ) 3350, тальк, краситель синий №2 для химической и пищевой промышленности/алюминиевый лак на основе индигокармина (Е132)
** - опакод черный содержит шеллак, изопропиловый спирт, краситель железа оксид черный (Е172(i)), *н*-бутиловый спирт, пропиленгликоль, аммония гидроксид

### 6.2 Несовместимость
Неприменимо.

### 6.3 Срок годности
Срок годности индивидуальных таблеток ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор определяется в соответствии с сроком хранения. Срок годности отдельных таблеток:
Ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор (37,5 мг + 25 мг + 50 мг) - 48 месяцев,
Ивакафтор (75 мг) – 48 месяцев;
Ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор (75 мг + 50 мг + 100 мг) - 48 месяцев,
Ивакафтор (150 мг) – 48 месяцев.
Срок годности набора таблеток ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор определяется по ранней дате срока годности отдельной таблетки.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 30 °С.

### 6.5 Характер и содержание упаковки

Набор, состоящий из 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, и 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих ивакафтор, в двух блистерных стрипах (Aclar (ПХТФЭ – полихлортрифторэтилен)/ПВХ (поливинилхлорид)/фольга), в сложенный втрое картонный кармашек для блистера. По 4 сложенных втрое кармашка для блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. Каждая ежемесячная картонная пачка запечатана 2 защитными пленками от вскрытия.

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

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Соединенные Штаты Америки
Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед
50 Нозерн Авеню
Бостон, штат Массачусетс 02210

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения
Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
АО «Санофи Россия»
125375, г. Москва, ул. Тверская, 22
тел.: + 7 800 551 04 02

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.04.2026 № 6687
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Эл. почта: Sanofi.Russia@sanofi.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(002512)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 13.06.2023 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

8 августа 2023 г.

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