МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006652-021220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОРКАМБИ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Оркамби®.

Международное непатентованное или группировочное наименование: ивакафтор + лумакафтор

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Компонент	Содержание миллиграммах в 1 таблетке с дозировкой	
	125 мг + 100 мг	***125 мг + 200 мг***
Действующие вещества		
Ивакафтор, высушенная распылением дисперсия, состоящая из:	156,25	156,30
Ивакафтора	125,00	125,00
Гипромеллозы ацетата сукцината	30,47	30,5
Натрия лаурилсульфата	0,78	0,8
Лумакафтор	100,00	200,00
Вспомогательные вещества		
Целлюлоза микрокристаллическая	107,96	149,7
Кроскармеллоза натрия	24,85	34,3
Натрия лаурилсульфат	3,26	4,50
Повидон К30	11,00	15,00
Магния стеарат	4,07	5,70
Масса ядра таблетки	**407,4**	**565,5**
Пленочная оболочка		

Опадрай II розовый (поливиниловый спирт (40,0 %), титана диоксид (23,3%), макрогол (20,2 %), тальк (14,8 %), краситель кармин красный (1,5 %), алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового голубого (Е-133) (0,1 %), алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (Е-132) (0,1 %))	12,22	16,97
Чернила		
Опакод черный (шеллак (44,5 %), изопропанол (26,9 %), краситель железа оксид чёрный (23,4 %), макрогол (2,0 %), аммиак водный (1,0 %))	Следовые количества	Следовые количества
Масса таблетки с оболочкой	**419,6**	**582,5**

Описание:

Таблетки, 125 мг + 100 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с надписью «1V125» черного цвета на одной стороне.

Таблетки, 125 мг + 200 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с надписью «2V125» черного цвета на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний органов дыхания.

Код АТХ: R07AX30.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Белок CFTR, продукт гена CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе*) представляет собой

хлорный канал, присутствующий на поверхности эпителиальных клеток большого количества органов. Мутация *F508del* гена CFTR вызывает главным образом нарушение процесса сворачивания белка CFTR, приводя к дефекту процессинга и транспорта и, как следствие, снижению его количества на поверхности клетки. Небольшое количество белка *F508del*-CFTR, которое достигает поверхности клетки, менее стабильно и имеет низкую способность открытия канала (дефектная воротная активность) по сравнению с белком CFTR дикого типа.

Лумакафтор, корректор белка CFTR, улучшает конформационную стабильность белка *F508del*-CFTR, что приводит к увеличению процессинга и транспорта зрелого белка на поверхность клетки.

Ивакафтор представляет собой потенциатор белка CFTR, облегчает перенос хлора, повышая способность открытия канала (или гейтинг) белка CFTR на поверхности клетки. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что лумакафтор и ивакафтор действуют непосредственно на белок CFTR в первичных культурах бронхиального эпителия человека и других клеточных линиях, несущих мутацию *F508del*-CFTR, что повышает количество, стабильность и функцию белка *F508del*-CFTR на поверхности клетки, способствуя усилению переноса ионов хлора. Ответ, возникший *in vitro,* не обязательно соответствует фармакодинамическому ответу *in vivo* или клиническому результату. Совместное воздействие лумакафтора и ивакафтора приводит к увеличению количества и повышению функциональной активности белка *F508del*-CFTR на поверхности клетки, способствуя усилению переноса ионов хлора.

Фармакокинетика

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (экспозиция, AUC) лумакафтора приблизительно в 2 раза выше у здоровых взрослых добровольцев по сравнению с экспозицией у пациентов с муковисцидозом. AUC ивакафтора у здоровых взрослых добровольцев и пациентов с муковисцидозом сходна. При приеме 2 раза в день равновесная плазменная концентрация лумакафтора и ивакафтора у здоровых добровольцев обычно достигалась по истечение приблизительно 7 дней лечения с коэффициентом накопления около 1,9 для лумакафтора. Экспозиция ивакафтора в равновесном состоянии была ниже, чем в первый день, благодаря индуцирующему эффекту лумакафтора на изофермент CYP3A.

После перорального приема ивакафтора 250 мг + лумакафтора 400 мг каждые 12 ч с пищей, средние (стандартное отклонение) фармакокинетические параметры лумакафтора и ивакафтора в равновесном состоянии у пациентов с муковисцидозом составили: $AUC_{0\text{-}12\ ч}$ и максимальная концентрация (C_{max}) – 198 (64,8) мкг*ч/мл и 25,0 (7,96) мкг/мл

для лумакафтора, соответственно, и 3,66 (2,25) мкг*ч/мл и 0,602 (0,304) мкг/мл для ивакафтора, соответственно.

После перорального применения только ивакафтора в дозе 150 мг каждые 12 ч с пищей, средние показатели $AUC_{0\text{-}12\ ч}$ и C_{max} в равновесном состоянии составили 9,08 (3,20) мкг*ч/мл и 1,12 (0,319) мкг/мл, соответственно.

Абсорбция

После многократного перорального приема лумакафтора экспозиция в целом повышалась пропорционально дозировке в диапазоне от 50 мг до 1000 мг каждые 24 ч. Экспозиция лумакафтора повышалась приблизительно в 2 раза при приеме с пищей с высоким содержанием жиров по сравнению с приемом препарата натощак.

Медиана (диапазон) времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) лумакафтора составляет приблизительно 4 ч (2,0; 9,0) при приеме с пищей.

После многократного перорального применения ивакафтора в комбинации с лумакафтором, экспозиция ивакафтора в целом повышалась с дозой от 150 мг каждые 12 ч до 250 мг каждые 12 ч. Экспозиция ивакафтора при приеме в комбинации с лумакафтором повышалась приблизительно в 3 раза при приеме с жиросодержащей пищей. Таким образом, комбинацию ивакафтор+лумакафтор следует принимать вместе с жиросодержащей пищей. Медиана (диапазон) T_{max} ивакафтора составляет приблизительно 4,0 ч (2,0; 6,0) при приеме с пищей.

Распределение

Лумакафтор приблизительно на 99% связывается с белками плазмы крови, прежде всего с альбумином. После перорального приема с пищей 400 мг каждые 12 ч у пациентов с муковисцидозом средний кажущийся объем распределения в центральной и периферической камере (коэффициент вариации, выраженный в %) составил 23,5 л (48,7%) и 33,3 л (30,5%), соответственно.

Ивакафтор приблизительно на 99% связывается с белками плазмы крови, прежде всего с α_1-кислым гликопротеином и альбумином. После перорального приема ивакафтора 250 мг каждые 12 ч в комбинации с лумакафтором, кажущийся объем распределения для центральной и периферической камеры составил 95,0 л (53,9%) и 201 л (26,6%), соответственно.

Метаболизм

Лумакафтор незначительно метаболизируется и выводится из организма человека через кишечник в неизмененном виде. Данные *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что лумакафтор в основном метаболизируется путем окисления и глюкуронирования.

Ивакафтор метаболизируется в значительной степени. Данные *in vitro* и *in vivo* показали,

что ивакафтор в основном метаболизируется при участии изофермента CYP3A. Метаболиты M1 и M6 являются двумя основными метаболитами ивакафтора у человека. Активность метаболита M1 составляет приблизительно 1/6 от таковой ивакафтора, и он считается фармакологически активным. Активность метаболита M6 составляет менее 1/50 таковой ивакафтора, и он не рассматривается в качестве фармакологически активного метаболита.

Выведение

После перорального применения лумакафтора большая его часть (51%) выводится из организма в неизмененном виде через кишечник. Экскреция почками в неизмененном виде незначительная. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 26 ч. Кажущийся клиренс (Cl/F) лумакафтора (коэффициент вариации %) составил 2,38 л/ч (29,4%) у пациентов с муковисцидозом.

После перорального применения только ивакафтора большая его часть (87,8%) выводится через кишечник в виде метаболитов. Выведение почками в неизмененном виде незначительное. У здоровых добровольцев $T_{1/2}$ ивакафтора при приеме в комбинации с лумакафтором составляет приблизительно 9 ч. Cl/F ивакафтора (коэффициент вариации %) при комбинации с лумакафтором составил 25,1 л/ч (40,5%) у пациентов с муковисцидозом.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Печеночная недостаточность

После многократного применения комбинации ивакафтор+лумакафтор в течение 10 дней, пациенты с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс B по классификации Чайлд-Пью, 7-9 баллов) имели более высокую экспозицию ($AUC_{0\text{-}12\ ч}$ приблизительно на 50% и C_{max} приблизительно на 30%) по сравнению со здоровыми добровольцами, схожими по демографическим показателям. Таким образом, дозировка комбинации ивакафтор+лумакафтор должна быть снижена до 2 таблеток утром и 1 таблетки вечером у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс B по классификации Чайлд-Пью, 7-9 баллов). Влияние печеночной недостаточности легкой степени (класс A по классификации Чайлд-Пью, 5-6 баллов) на фармакокинетику лумакафтора, применяемого в комбинации с ивакафтором, не изучалось, но ожидается, что повышение экспозиции будет составлять менее 50%. Поэтому у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Исследования не проводились у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов), но ожидается, что экспозиция будет выше, чем у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поэтому у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью комбинацию ивакафтор+лумакафтор следует

применять с осторожностью в максимальной дозе 1 таблетка утром и 1 таблетка вечером или менее после тщательной оценки соотношения риска и пользы лечения.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические исследования комбинации ивакафтор+лумакафтор не проводились у пациентов с нарушением функции почек. В фармакокинетическом исследовании у человека при применении только лумакафтора выведение лумакафтора и его метаболитов почками было минимальным (только 8,6% от общей радиоактивности обнаружено в моче, при этом 0,18% в неизмененном виде). В фармакокинетическом исследовании ивакафтора наблюдалось минимальное выведение ивакафтора и его метаболитов почками (6,6% от общей радиоактивности). Таким образом, у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор не требуется. Однако при применении комбинации у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) ≤ 30 мл/мин) или при терминальной стадии заболевания почек следует соблюдать осторожность.

Пол

Влияние пола оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа данных клинических исследований применения лумакафтора в комбинации с ивакафтором. Результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах лумакафтора и ивакафтора между мужчинами и женщинами. Отсутствует необходимость коррекции дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор в зависимости от пола.

Детский возраст

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал сходную со взрослыми экспозицию у детей.

Таблица 1. Среднее воздействие ивакафтора и лумакафтора по возрастным группам

Возрастная группа	**Дозировка**	**Воздействие лумакафтора AUC_{ss}** (мкг/мл*ч)	**Воздействие ивакафтора AUC_{ss}** (мкг/мл*ч)
детский возраст 6-11 лет	ивакафтор 250 мг + лумакафтор 200 мг каждые 12 часов	203 (57,4)	5,26 (3,08)
детский возраст с 12 лет и старше	ивакафтор 250 мг + лумакафтор 400 мг каждые 12 часов	241 (61,4)	3,90 (1,56)

Показания к применению

- Комбинация ивакафтор+лумакафтор показана для лечения муковисцидоза у

пациентов в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR (эффективность и безопасность комбинации ивакафтор+лумакафтор установлена только у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата.
- Возраст до 6 лет.

С осторожностью

- Тяжелая почечная недостаточность (КК ≤ 30 мл/мин) или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов) (см. раздел «Особые указания»);
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации F508del в гене CFTR (см. раздел «Особые указания»);
- пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации класса III в гене CFTR (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных и строго контролируемых исследований применения комбинации ивакафтор +лумакафтор с участием беременных женщин не проводилось.

Поскольку исследования репродуктивной токсичности животных не всегда предсказывают воздействие на человека, комбинацию ивакафтор+лумакафтор следует применять во время беременности, только в случае очевидной необходимости.

Лумакафтор: исследования токсичности у крыс и у кроликов, в которых использовались суточные дозы в 20 раз и в 4 раза соответственно превышавшие суточную дозу лумакафтора для человека, рекомендуемую при применении комбинации ивакафтор+лумакафтор, не выявили признаков токсического воздействия на плод.

Ивакафтор: исследования токсичности, проведенные у крыс и кроликов в суточных дозах до 3 раз превышающих суточную дозу ивакафтора у человека, рекомендуемую при применении комбинации ивакафтор+лумакафтор, не выявили признаков токсического воздействия на плод.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли комбинация ивакафтор+лумакафтор и их метаболиты в грудное молоко. Как лумакафтор, так и ивакафтор выделялись в грудное молоко у крыс. Безопасность применения комбинации ивакафтор+лумакафтор в период грудного вскармливания не установлена. Комбинация ивакафтор+лумакафтор должна применяться в период грудного вскармливания только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для младенца, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Ивакафтор: снижал показатели фертильности и репродуктивной функции у самцов и самок крыс при дозе 200 мг/кг/день (приблизительно в 11 и 7 раз, соответственно, по сравнению с максимальной рекомендуемой дозой компонента ивакафтора комбинации ивакафтор + лумакафтор на основе суммированных значений AUC ивакафтора и его метаболитов, экстраполированных с воздействий на 90-й день при 150 мг/кг/день в течение 6 месяцев, исследование токсичности повторных доз у мужчин и на 17 день пилотного исследования эмбриофетального развития у этого вида).

Воздействие на мужскую или женскую фертильность и показатели репродуктивной способности при дозе ≤100 мг/кг/день (приблизительно в 8 и 5 раз,соответственно,по сравнению с максимальной рекомендуемой дозой компонента ивакафтора комбинации ивакафтор + лумакафтор на основе суммированных значений AUC ивакафтора и его метаболитов, экстраполированных с воздействий на 90-й день при 100 мг/кг/день в течение 6 месяцев, исследование токсичности повторных доз у этого вида) не наблюдалось.

Лумакафтор: не оказывал влияния на показатели фертильности и репродуктивной функции у самцов и самок крыс при дозе 1000 мг/кг/день (приблизительно в 3 и 8 раз соответственно максимальной рекомендуемой дозе для человека компонента лумакафтора комбинации ивакафтор + лумакафтор на значения AUC).

Способ применения и дозы

Перед началом приема препарата, в случае, если генотип пациента неизвестен, следует подтвердить наличие мутации F508del на обоих аллелях гена CFTR надежным и проверенным методом генотипирования.

Внутрь, целиком, не разжевывая, не раскусывая и не растворяя таблетки.

Начало приема препарата возможно в любой день недели.

Необходимо употреблять жиросодержащую пищу непосредственно перед или сразу после приема препарата. Пища, рекомендованная при муковисцидозе, а также в соответствии со стандартами здорового питания в целом, содержит достаточное количество жира. Примерами блюд жиросодержащей пищи являются блюда, приготовленные с

использованием сливочного или оливкового масла, яйца, сыры, орехи, цельное молоко или мясо.

Таблица 2. Рекомендуемая дозировка препарата Оркамби® у пациентов в возрасте 6 лет и старше.

Возраст	Доза	Общая суточная доза
детский возраст 6-11 лет	2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг каждые 12 ч*	ивакафтор 500 мг + лумакафтор 400 мг
детский возраст с 12 лет и старше, а также взрослые пациенты	2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 200 мг каждые 12 ч*	ивакафтор 500 мг + лумакафтор 800 мг

*- рекомендуется принимать утром и вечером

Пропущенная доза

Если с момента пропуска дозы прошло менее 6 ч, пропущенную дозу комбинации ивакафтор+лумакафтор необходимо принять как обычно с жиросодержащей пищей.

Если с момента пропуска дозы прошло более 6 ч, пациент должен подождать и принять препарат в запланированное время приема очередной дозы. Не следует принимать удвоенную дозу, чтобы восполнить пропуск очередной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

- печеночная недостаточность легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) – коррекции дозы не требуется;
- печеночная недостаточность средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) – рекомендовано снижение дозы;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью) – исследования с участием пациентов не проводились, однако ожидается, что экспозиция у таких пациентов будет выше, поэтому рекомендуется снижение дозы.

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью

Степень выраженности печеночной недостаточности	Коррекция дозы	Общая суточная доза
печеночная недостаточность легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью)	Коррекция дозы не требуется	• *детский возраст 6-11 лет:* ивакафтор 500 мг + лумакафтор 400 мг • *детский возраст с 12 лет и старше, взрослые пациенты*: ивакафтор 500 мг + лумакафтор 800 мг
печеночная недостаточность средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью)	2 таблетки утром и 1 таблетка вечером (с интервалом 12 ч)	• *детский возраст 6-11 лет:* ивакафтор 375 мг + лумакафтор 300 мг

		• *детский возраст с 12 лет и старше:* ивакафтор 375 мг + лумакафтор 600 мг
тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью)	1 таблетка каждые 12 ч (или в уменьшенной суточной дозе)	• *детский возраст 6-11 лет:* ивакафтор 250 мг + лумакафтор 200 мг (или в уменьшенной суточной дозе)
		• *детский возраст с 12 лет и старше:* ивакафтор 250 мг + лумакафтор 400 мг (или в уменьшенной суточной дозе)

Пациенты с почечной недостаточностью

- легкая и средняя степень почечной недостаточности – коррекции дозы не требуется;
- тяжелая почечная недостаточность (КК ≤ 30 мл/мин) или терминальная стадия заболевания почек – рекомендуется применять препарат с осторожностью.

Детский возраст

Безопасность и эффективность применения комбинации ивакафтор+лумакафтор у детей в возрасте до 2 лет не изучалась. Применение препарата у детей младше 6 лет противопоказано в связи с отсутствием достаточного опыта клинического применения.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): безопасность и эффективность применения комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов в возрасте 65 лет и старше не изучалась.

Одновременный прием с ингибиторами изофермента CYP3A

Коррекции дозы не требуется, если ингибиторы изофермента CYP3A начинают применять у пациентов, уже получающих комбинацию ивакафтор + лумакафтор. Однако, если комбинация ивакафтор+лумакафтор применяется у пациентов, уже получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A (в т.ч. итраконазол), то необходимо снизить дозу комбинации ивакафтор + лумакафтор до 1 таблетки в день на первой неделе приема комбинации. Впоследствии, комбинацию применяют в рекомендуемой суточной дозе.

Если лечение комбинацией ивакафтор + лумакафтор прерывается более чем на 1 неделю, а затем возобновляется на фоне приема мощного ингибитора изофермента CYP3A, то необходимо снизить дозу комбинации ивакафтор + лумакафтор до 1 таблетки в день на первой неделе возобновленного лечения. Впоследствии, комбинацию применяют в рекомендуемой суточной дозе.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными реакциями, с которыми сталкивались пациенты в возрасте 12 лет и старше, получавшие ивакафтор+лумакафтор в объединенных плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3, были одышка (14,0% по сравнению с 7,8% в группе плацебо), диарея (11,0% против 8,4% в группе плацебо) и тошнота (10,2% против 7,6% в группе плацебо).

Серьезные нежелательные реакции, встречающиеся не менее, чем у 0,5% пациентов включали гепатобилиарные нарушения, например, повышение активности «печеночных» трансаминаз (ферментов печени), холестатический гепатит и печеночную энцефалопатию.

Перечень нежелательных реакций представлен в таблице 4.

Побочные реакции классифицируются по частотной классификации MedDRA: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до <1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (частота не может быть оценена с использованием имеющихся данных).

Таблица 4. Нежелательные реакции у пациентов, получавших ивакафтор + лумакафтор

Системно-органный класс	**Частота**	**Побочные реакции**
Инфекции и инвазии	часто	Инфекция верхних дыхательных путей, ринит
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	нечасто	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	Головная боль
	нечасто	Печеночная энцефалопатия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	очень часто	Заложенность носа, одышка, влажный кашель, увеличение количества мокроты
	часто	Нарушение дыхания, боль в ротоглотке, ринорея, бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	Диарея, тошнота, боль в верхней части живота
	часто	Метеоризм, рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
	нечасто	Холестатический гепатит**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	Кожная сыпь
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз	часто	Нерегулярные менструации, дисменорея, метроррагия
	нечасто	Меноррагия, аменорея, полименорея, олигоменорея
Лабораторные исследования	часто	Повышение активности креатинфосфокиназы

	нечасто	Повышенное артериальное давление

*- один пациент из 738

**- 2 пациента из 738

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции со стороны гепатобилиарной системы

Во время 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (Исследования 1 и 2) частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) > 8, > 5 и > 3 × верхних границ нормы (ВГН) составляла 0,8%, 2,0% и 5,2% у пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор, и 0,5%, 1,9% и 5,1% у пациентов, получавших плацебо.

Частота развития нежелательных реакций, связанных с повышением активности «печеночных» трансаминаз, составила 5,1% и 4,6% у пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор и плацебо, соответственно. У 7 пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор наблюдались серьезные нежелательные реакции со стороны печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз, в т.ч. у 3 с одновременным повышением общего билирубина. После отмены комбинации ивакафтор + лумакафтор показатели функции печени вернулись к исходному уровню или значительно улучшились у всех пациентов. Несмотря на наличие иных причин, возможность повреждения печени при приеме комбинации ивакафтор + лумакафтор не может быть полностью исключена.

Из 7 пациентов с циррозом печени и/или портальной гипертензией в анамнезе, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор в плацебо-контролируемом исследовании III фазы, ухудшение функции печени с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина и печеночной энцефалопатией наблюдались только у одного пациента через 5 дней после начала приема препарата и разрешились после прекращения лечения комбинацией ивакафтор + лумакафтор.

Во время 24-недельного открытого клинического исследования III фазы у 58 пациентов в возрасте 6-11 лет (Исследование 5), частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АСТ или АЛТ) > 8, > 5 и > 3 х ВГН составила 5,3%, 8,8% и 19,3%. Ни у одного пациента не отмечалось повышение общего билирубина > 2 х ВГН. Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор не прекращалось или успешно возобновлялось после перерыва у всех пациентов с повышением активности «печеночных» трансаминаз, за исключением одного пациента, который совсем прекратил лечение.

Во время 24-недельного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы с участием 204 пациентов в возрасте 6-11 лет (Исследование 7), частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ или АСТ) > 8, > 5 и > 3 х ВГН

отмечалась у 1,0%, 4,9% и 12,6% пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор и у 2,0%, 3,0% и 7,9% пациентов, получавших плацебо. Ни у одного пациента не отмечалось повышения общего билирубина > 2 х ВГН. Два пациента в группе комбинации ивакафтор + лумакафтор и два пациента в группе плацебо полностью прекратили лечение из-за повышения активности «печеночных» трансаминаз.

Постмаркетинговый опыт применения

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях декомпенсации функции печени, включая развитие печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу, у пациентов с муковисцидозом и циррозом печени с портальной гипертензией в анамнезе, которые получали лечение комбинацией ивакафтор + лумакафтор.

Нарушения со стороны органов дыхания

В ходе 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (Исследование 1 и 2) частота нежелательных реакций со стороны органов дыхания (в т.ч. дискомфорт в грудной клетке, одышка и нарушение дыхания) составила 26,3% в группе ивакафтор + лумакафтор, и 17,0% в группе плацебо.

Частота данных явлений была выше у пациентов с более низким объемом форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) до лечения.

Приблизительно 3/4 событий развивались в течение первой недели лечения, и разрешались у большинства пациентов без необходимости прерывания или прекращения лечения. В основном они были несерьезными и по степени тяжести - легкими или средней степени.

В ходе 24-недельного открытого клинического исследования IIIb фазы (Исследование 6) у 46 пациентов в возрасте от 12 лет и старше с прогрессирующим заболеванием легких (относительный прогнозируемый $ОФВ_1$ <40) [среднее значение относительного прогнозируемого $ОФВ_1$ 29,1 исходно (диапазон: от 18,3 до 42,0)], частота нежелательных явлений со стороны органов дыхания составила 65,2%. В подгруппе 28 пациентов, лечение которых было начато с полной дозой комбинации ивакафтор + лумакафтор (2 таблетки каждые 12 ч), частота развития нарушений со стороны органов дыхания составила 71,4%, а у 18 пациентов, лечение которых было начато в сниженной дозе (1 таблетка каждые 12 ч первые 2 недели с последующим увеличением до полной дозы), эта частота составила 55,6%. Из пациентов, лечение у которых начали полной дозой комбинации ивакафтор + лумакафтор, только у одного пациента наблюдалось серьезная нежелательная реакция со стороны дыхательной системы, у 3-х пациентов впоследствии доза была снижена и 3 пациента прекратили лечение. Отсутствовали случаи развития серьезных нежелательных реакций, снижения дозы или прекращения лечения у пациентов, когда терапия была начата с половинной дозы.

В ходе 24-недельного открытого клинического исследования III фазы (Исследование 5) у 58 пациентов в возрасте 6-11 лет (средний исходный показатель относительного прогнозируемого $ОФВ_1$ составлял 91,4), частота нежелательных реакций со стороны дыхательной системы составила 6,9% (4/58).

В ходе 24-недельного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы (Исследование 7) у пациентов в возрасте 6-11 лет (средний исходный показатель относительного прогнозируемого $ОФВ_1$ составил 89,8), частота нежелательных реакций со стороны дыхательной системы составила 18,4% у пациентов в группе комбинации ивакафтор + лумакафтор и у 12,9% пациентов в группе плацебо. При проведении последовательных спирометрических исследований выявлено снижение прогнозируемого $ОФВ_1$, в процентах в начале терапии. Абсолютное изменение показателей по сравнению с исходными, наблюдаемое через 4-6 ч после приема препарата, составило - 7,7 в 1-й день и 1,3 на 15-й день у пациентов в группе комбинации ивакафтор + лумакафтор. Снижение, наблюдаемое после приема препарата, разрешилось к 16-й неделе.

Нарушения менструального цикла

Во время 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (Исследования 1 и 2) частота сочетанного нарушения менструального цикла (аменорея, дисменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, метроррагия, олигоменорея и полименорея) составила 9,9% у женщин, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор и 1,7% у женщин, получавших плацебо, при этом они чаще встречались в подгруппе пациенток, которые принимали гормональные контрацептивы (25,0%) по сравнению с пациентками, не принимавшими гормональные контрацептивы (3,5%). Большинство этих реакций были несерьезными, а также легкими или умеренно выраженными.

Повышение артериального давления (АД)

В ходе 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (Исследования 1 и 2) нежелательные реакции, связанные с повышением АД (в т.ч. гипертония) наблюдались у 0,9% (7/738) пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор, и ни у одного пациента из группы, получавшей плацебо.

У пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор, максимальное повышение от исходных средних показателей (систолическое АД [САД] - 114 мм рт. ст. и диастолическое АД [ДАД] 69 мм рт. ст.) составляло 3,1 мм рт. ст. и 1,8 мм рт. ст., соответственно. У пациентов, получавших плацебо, максимальное повышение среднего САД и ДАД от исходных показателей (САД - 114 мм рт. ст., ДАД - 69 мм рт. ст.) составляло 0,9 мм рт. ст. и 0,9 мм рт. ст., соответственно.

Доля пациентов, у которых значение САД >140 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст., как

минимум в двух случаях, составила 3,4% и 1,5% в группе пациентов, получавших комбинацию ивакафтор + лумакафтор соответственно, по сравнению с 1,6% и 0,5% у пациентов, получавших плацебо.

Передозировка

Специфического антидота в случае передозировки комбинации ивакафтор + лумакафтор нет. Лечение передозировки заключается в стандартных поддерживающих мерах, включая мониторинг жизненных показателей и наблюдение за клиническим статусом пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Основываясь на экспозиции и указанных дозах, профиль взаимодействия лекарственного средства считается одинаковым для всех доз и лекарственных форм.

Лумакафтор является мощным индуктором изофермента CYP3A. Одновременное применение лумакафтора с ивакафтором, являющегося чувствительным субстратом изофермента CYP3A, снижает экспозицию ивакафтора приблизительно на 80%. *Ивакафтор* является слабым ингибитором изофермента CYP3A при применении в качестве монотерапии.

Возможное влияние других лекарственных препаратов на комбинацию ивакафтор + лумакафтор

Ингибиторы изофермента CYP3A

Одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор с итраконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A, не влияло на экспозицию лумакафтора, но повышало экспозицию ивакафтора в 4,3 раза. Вследствие индуцирующего влияния лумакафтора на изофермент CYP3A, ожидается, что экспозиция ивакафтора в равновесном состоянии при одновременном применении с ингибитором изофермента CYP3A не превысит таковую при применении его в утвержденной дозе для монотерапии, 150 мг каждые 12 ч, в отсутствие лумакафтора.

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A у пациентов, принимающих в настоящее время комбинацию ивакафтор + лумакафтор, коррекция дозы не требуется. Тем не менее, если лечение комбинацией ивакафтор + лумакафтор начинается у пациентов, принимающих мощный ингибитор CYP3A, дозу следует снизить в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы».

Коррекция дозы не рекомендуется при одновременном применении с умеренными или слабыми ингибиторами изофермента CYP3A.

Индукторы изофермента CYP3A

Одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A, оказывало минимальное влияние на

экспозицию лумакафтора, но снижало экспозицию ивакафтора (AUC) на 57%, поэтому одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор с мощными индукторами изофермента CYP3A не рекомендуется.

Коррекция дозы не требуется при одновременном применении с умеренными или слабыми индукторами изофермента CYP3A.

Возможное влияние комбинации ивакафтор + лумакафтор на другие лекарственные средства

Субстраты изофермента CYP3A

Лумакафтор является мощным индуктором изофермента CYP3A. Ивакафтор является слабым ингибитором изофермента CYP3A при применении в качестве монотерапии. Ожидается, что суммарным эффектом терапии комбинацией ивакафтор + лумакафтор будет мощная индукция изофермента CYP3A.

Таким образом, одновременное применение комбинации лумакафтор+ивакафтор с субстратами изофермента CYP3A может снижать экспозицию этих субстратов. Одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор не рекомендуется с чувствительными субстратами изофермента CYP3A или субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим диапазоном.

Субстраты P-гликопротеина

Исследования *in vitro* показали, что лумакафтор потенциально может как ингибировать, так и индуцировать *P*-гликопротеин. Кроме того, клиническое исследование монотерапии ивакафтором показало, что ивакафтор является слабым ингибитором *P*-гликопротеина. Следовательно, одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор с субстратами *P*-гликопротеина (например, дигоксин) может изменить экспозицию этих субстратов.

Субстраты изоферментов CYP2B6 и CYP2C

Исследования *in vitro* показали, что лумакафтор потенциально может индуцировать изоферменты CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19; однако также наблюдалось ингибирование изоферментов CYP2C8 и CYP2C9 *in vitro*. Кроме того, исследования *in vitro* позволяют предположить, что ивакафтор может ингибировать изофермент CYP2C9. Следовательно, одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию субстратов изоферментов CYP2C8 и CYP2C9 и снижать экспозицию субстратов изоферментов CYP2B6 и CYP2C19.

Взаимодействие комбинации ивакафтор + лумакафтор с белками-переносчиками

Исследования *in vitro* показывают, что лумакафтор является субстратом для белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Совместное применение Оркамби® с

лекарственными средствами, ингибирующими BCRP, может повышать концентрацию лумакафтора в плазме. Лумакафтор ингибирует белок органических анионов (OAT) 1 и 3. Лумакафтор и ивакафтор являются ингибиторами BCRP. Совместное применение Оркамби® с лекарственными препаратами, которые являются субстратами для белка-переносчика OAT1 / 3 и BCRP, может повышать концентрации таких лекарственных средств в плазме. Лумакафтор и ивакафтор не являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3 и белка органических катионов (OCT) 1 и 2. Ивакафтор не является ингибитором OAT1 и OAT3.

Установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия

В Таблице 5 представлено установленное или прогнозируемое влияние комбинации ивакафтор + лумакафтор на другие лекарственные средства или влияние других лекарственных средств на комбинацию ивакафтор + лумакафтор. Исследования лекарственного взаимодействия проводились у взрослых пациентов с комбинацией ивакафтор + лумакафтор и другими лекарственными средствами, которые могут применяться совместно или лекарственными препаратами, обычно используемыми в качестве фармакологических зондов (метаболический маркер, тест-субстрат) в исследованиях фармакокинетического взаимодействия.

Рекомендации, представленные в графе «Комментарий для клинического применения» в Таблице 5, основаны на исследованиях лекарственного взаимодействия, клинической значимости или прогнозируемых взаимодействиях с точки зрения путей элиминации. Лекарственные взаимодействия, которые имеют наибольшее клиническое значение, перечислены в первую очередь.

Таблица 5. Установленное или другое потенциально значимое лекарственное взаимодействие при применении комбинации ивакафтор + лумакафтор

Класс/название одновременно применяемого лекарственного средства	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
Лекарственные средства, взаимодействие с которыми имеет наибольшее клиническое значение		
• *противоаллергические лекарственные средства*: - монтелукаст	↔ лумакафтор, ивакафтор	Коррекция дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется.
	↓ монтелукаста вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9	Коррекция дозы монтелукаста не требуется. В соответствующих случаях требуется клинический мониторинг, поскольку применение комбинации ивакафтор + лумакафтор снижает экспозицию монтелукаста, что может снизить его эффективность.
• фексофенадин	↔ лумакафтор, ивакафтор	Для получения желаемого

	↓ или ↑ фексофенадина вследствие потенциальной индукции или ингибирования *P*-гликопротеина	клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы фексофенадина. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию фексофенадина.
• *антибиотики:* - кларитромицин; - телитромицин	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином и телитромицином	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется, если кларитромицин или телитромицин начинают применяться у пациентов, в настоящее время уже принимающих комбинацию ивакафтор + лумакафтор.
	↓ кларитромицина, телитромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Доза комбинации ивакафтор + лумакафтор должна быть снижена до 1 таблетки в день в течение 1-й недели терапии, в случае если лечение начато у пациентов, в настоящее время принимающих кларитромицин или телитромицин. В качестве альтернативы данным антибиотикам может рассматриваться азитромицин. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию кларитромицина и телитромицин, что может снижать их эффективность.
- эритромицин	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A эритромицином	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется при одновременном применении с эритромицином.
	↓ эритромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	В качестве альтернативы эритромицину может рассматриваться азитромицин. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию эритромицина, что может снижать его эффективность.
• *противоэпилептические лекарственные средства:* - карбамазепин; - фенобарбитал; - фенитоин	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противоэпилептическими средствами	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными противосудорожными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора и противоэпилептических средств может быть значительно снижена, что может снизить эффективность как ивакафтора, так и противоэпилептических средств.
	↓ карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	
• *противогрибковые лекарственные средства:* - итраконазол;	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A противогрибковыми	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется, если противогрибковые средства начинают применяться у пациентов, в настоящее время уже

- кетоконазол; - позаконазол; - вориконазол	средствами	принимающих комбинацию ивакафтор+лумакафтор.
	↓ итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Доза комбинации ивакафтор + лумакафтор должна быть снижена до 1 таблетки в день в течение 1-й недели терапии, в случае если лечение начато у пациентов, в настоящее время принимающих данные противогрибковые средства.
	↓ позаконазола, вследствие индукции лумакафтором уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза)	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данным противогрибковым средством не рекомендуется. Пациентов следует тщательно мониторировать на предмет прорывных грибковых инфекций, в случае если применение таких препаратов необходимо. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию противогрибковых средств, что может снижать их эффективность.
- флуконазол	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A флуконазолом	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется при одновременном применении с флуконазолом.
	↓ флуконазола вследствие индукции лумакафтором; флуконазол выводится в основном путем почечной экскреции в неизмененном виде; тем не менее небольшое снижение экспозиции флуконазола наблюдается при одновременном применении с мощными индукторами	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза флуконазола. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию флуконазола, что может снижать его эффективность.
• *противовоспалительные лекарственные средства:* - ибупрофен	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ ибупрофена вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза ибупрофена. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию ибупрофена, что может снижать его эффективность.
• *противотуберкулезные лекарственные средства:* - рифабутин; - рифампицин*; - рифапентин	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противотуберкулезными средствами	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными противотуберкулезными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность комбинации ивакафтор + лумакафтор.
	↓ рифабутина вследствие индукции лумакафтором	

	изофермента CYP3A ↔ рифампицин, рифапентин	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза рифабутина. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию рифабутина, что может снижать его эффективность.
• *бензодиазепины:* - мидазолам, триазолам	↔лумакафтор, ивакафтор ↓ мидазолама, триазолама вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными бензодиазепинами не рекомендуется. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию мидазолама, триазолама, что может снижать их эффективность.
• *гормональные контрацептивы:* - этинилэстрадиол; - норэтистерон; - другие прогестероны	↓ этинилэстрадиола, норэтистерона, др. прогестеронов вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/УДФ-глюкуронилтрансферазы	Гормональные контрацептивы, в т.ч. пероральные, инъекционные, трансдермальные и имплантируемые не следует рассматривать в качестве эффективного метода контрацепции при одновременном приеме с комбинацией ивакафтор + лумакафтор. Комбинация лумакафтор+ ивакафтор может снижать экспозицию гормональных контрацептивов, что может снижать их эффективность.
• *иммунодепрессанты:* - циклоспорин; - эверолимус; - сиролимус; - такролимус (применяемые после трансплантации органов)	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса, такролимуса вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными иммунодепрессантами не рекомендуется. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию данных иммунодепрессантов, что может снижать их эффективность. Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор у пациентов с пересадкой органов не изучено.
• *ингибиторы протонного насоса:* - эзомепразол; - лансопразол; - омепразол	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ эзомепразола, лансопразола, омепразола вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C19	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных ингибиторов протонного насоса. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию данных ингибиторов протонного насоса, что может снижать их эффективность.
• *растительные препараты:* - зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A Зверобоем продырявленным	Одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор со зверобоем продырявленным не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность комбинации

		ивакафтор + лумакафтор.
Другие клинически значимые взаимодействия		
• *Противоаритмические лекарственные средства:* - дигоксин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ дигоксина вследствие потенциальной индукции или ингибирования *P*-гликопротеина	Необходимо мониторировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови с титрацией дозы для получения желаемого клинического эффекта. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию дигоксина.
• *антикоагулянты:* - дабигатран	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ дабигатрана вследствие потенциальной индукции или ингибирования *P*-гликопротеина	При совместном применении с комбинацией ивакафтор + лумакафтор следует проводить соответствующий клинический мониторинг. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы дабигатрана. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию дабигатрана.
- варфарин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ варфарина вследствие потенциальной индукции или ингибирования лумакафтором изофермента CYP2C9	Международное нормализованное отношение (МНО) должно мониторироваться при одновременном применении варфарина и комбинации ивакафтор + лумакафтор. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию варфарина.
Лекарственные средства, взаимодействие с которыми имеет наибольшее клиническое значение		
• *антидепрессанты:* - циталопрам; - эсциталопрам; - сертралин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ циталопрама, эсциталопрама, сертралина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C19	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных антидепрессантов. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию данных антидепрессантов, что может снижать их эффективность.
- бупропион	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ бупропиона вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP2B6	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза бупропиона. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снизить экспозицию бупропиона, что может снизить его эффективность.
• *системные глюкокортикостероиды:* - метилпреднизолон; - преднизон	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ метилпреднизолона, преднизона вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных глюкокортикостероидов. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию метилпреднизолона, преднизона, что может снижать их эффективность.

• *блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов:* - ранитидин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ ранитидина вследствие потенциальной индукции или ингибирования *P*-гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ранитидина. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию ранитидина.
• *пероральные гипогликемические средства:* - репаглинид	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ репаглинида вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C8	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза репаглинида. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снизить экспозицию репаглинида, что может снижать его эффективность.
↑ - повышение, ↓ - снижение, ↔ - не изменяется; *на основании клинических исследований взаимодействия. Все другие указанные взаимодействия предполагаются.		

Ложноположительные результаты определения тетрагидроканнабинола в моче

Были сообщения о ложноположительных результатах скрининговых тестов мочи на тетрагидроканнабинол (ТГК) у пациентов, получавших Оркамби®. Для проверки результатов следует рассмотреть альтернативный подтверждающий метод.

Особые указания

Пациенты с прогрессирующими заболеваниями печени

У пациентов с муковисцидозом могут иметь место нарушения функции печени, в т.ч. прогрессирующие заболевания печени.

У пациентов с муковисцидозом и циррозом печени с портальной гипертензией в анамнезе, получающих комбинацию ивакафтор+лумакафтор, сообщалось о декомпенсации функции печени, включая развитие печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Комбинацию ивакафтор+лумакафтор следует применять с осторожностью у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени и только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. При применении комбинации ивакафтор+лумакафтор такие пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением, дозировку необходимо снизить (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы

Повышение активности «печеночных» трансаминаз зарегистрировано у пациентов с муковисцидозом, включая тех, кто получал комбинацию ивакафтор+лумакафтор. В некоторых случаях данное явление сопровождалось повышением общего билирубина в сыворотке крови.

Поскольку нельзя исключить связь приема комбинации с повреждением печени, измерение

показателей функциональных «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ и билирубин) рекомендуется до начала лечения комбинацией ивакафтор+лумакафтор, каждые 3 месяца в течение первого года лечения и далее ежегодно. У пациентов с наличием в анамнезе повышения активности АЛТ, АСТ и билирубина, следует предусмотреть более частый мониторинг их активности.

В случае значительного повышения активности АЛТ или АСТ, с/без одновременного повышенного билирубина [либо АЛТ, либо АСТ > 5 ВГН, либо АЛТ или АСТ > 3 х ВГН с повышением билирубина > 2 х ВГН] применение комбинации ивакафтор+лумакафтор следует прекратить и проводить тщательный контроль показателей до нормализации состояния. После нормализации активности «печеночных» трансаминаз возобновление лечения возможно только после тщательной оценки пользы и риска применения (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).

Нежелательные явления со стороны дыхательной системы

Нежелательные явления со стороны дыхательной системы (в т.ч., дискомфорт в грудной клетке, одышка и нарушение дыхания) наблюдались чаще у пациентов в начале лечения комбинацией ивакафтор+лумакафтор по сравнению с теми, кто получал плацебо. Эти события привели к прекращению приема лекарств и могут быть серьезными, особенно у пациентов с относительным прогнозируемым $ОФВ_1$ (в %) <40. Клинический опыт применения комбинации у пациентов с прогнозируемым $ОФВ_1$ (в %) <40 ограничен, в связи с чем рекомендуется дополнительный мониторинг этих пациентов в начале терапии Преходящее снижение $ОФВ_1$ также наблюдалось у некоторых пациентов после начала приема комбинации ивакафтор+лумакафтор. Нет опыта начала лечения комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов с легочным обострением, и начинать лечение у пациентов с легочным обострением не рекомендуется.

Влияние на артериальное давление

Повышение АД наблюдалось у некоторых пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор. Следует периодически контролировать АД у всех пациентов во время лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Взаимодействие с лекарственными средствами

Субстраты изофермента CYP3A

Лумакафтор является мощным индуктором изофермента CYP3A. Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор может снижать системную экспозицию лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP3A, тем самым снижая их терапевтический эффект. Совместное применение комбинации с чувствительными субстратами изофермента CYP3A или субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом не

рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор может значительно снижать экспозицию гормональных контрацептивов, снижая тем самым их эффективность. Гормональные контрацептивы, включая пероральные, инъекционные, трансдермальные и имплантируемые, не должны рассматриваться как эффективный метод контрацепции при одновременном применении с комбинацией ивакафтор+лумакафтор (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Мощные индукторы изофермента CYP3A

Ивакафтор является субстратом изоферментов CYP3A4 и CYP3A5. Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор с мощными индукторами изофермента CYP3A, такими как рифампицин, значительно снижает экспозицию ивакафтора, что может снижать терапевтическую эффективность комбинации ивакафтор+лумакафтор, поэтому совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (в т.ч., рифампицином, Зверобоем продырявленным [*Hypericum perforatum*]) не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Почечная недостаточность

Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности (см. разделы «Особые группы пациентов» и «Фармакокинетика в особых группах пациентов»).

Катаракта

У пациентов детского возраста, получавших монотерапию ивакафтором или комбинацию ивакафтор+лумакафтор, сообщалось о случаях приобретенного помутнения хрусталика без влияния на зрение. Несмотря на то, что в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (такие как применение кортикостероидов и облучение), возможный риск развития катаракты, связанный с применением ивакафтора, не может быть исключен. Всем детям, начинающим терапию комбинацией ивакафтор+лумакафтор, рекомендуется предварительный и периодический офтальмологический осмотр в плановом режиме.

Пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации F508del в гене CFTR

Комбинация ивакафтор+лумакафтор не эффективна у пациентов с муковисцидозом, имеющим мутацию F508del на одном аллеле и мутацию, приводящую к отсутствию продукции CFTR или не реагирующую на ивакафтор *in vitro* на другом аллеле (см. раздел «С осторожностью»).

Пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации класса III в гене CFTR

Комбинация ивакафтор+лумакафтор не изучалась у пациентов с муковисцидозом,

имеющим мутации класса III в гене CFTR одном аллеле и мутацией *F508del* на другом аллеле или без нее. Поскольку экспозиция ивакафтора очень значительно снижается при дозировке в комбинации с лумакафтором, этим пациентам не следует применять комбинацию ивакафтор+лумакафтор (см. раздел «С осторожностью»).

Пациенты после трансплантации органов

Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор не изучалось у пациентов с муковисцидозом, перенесших трансплантацию органов, поэтому ее применение у пациентов с пересадкой органов не рекомендуется. См. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» по взаимодействию с иммунодепрессантами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данные о влиянии комбинации ивакафтор+лумакафтор на способность управлять автомобилем и механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг + 100 мг; 125 мг + 200 мг.

По 4 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере (полихлортрифторэтилен - поливинилхлорид). По 7 блистеров, помещенных в разделитель для блистеров, в картонной пачке. По 4 картонных пачки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную коробку, на которую нанесен стикер контроля первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Вертекс Фармасьютикалс (Ирландия) Лимитед, Ирландия

28-32 Пемброук Стрит Аппер, Дублин, Республика Ирландия D02 EK84

Производитель

Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Королевство

Норт Роуд, Квинборо, ME11 5EL, Соединенное Королевство

Фармасьютикал Мануфэкчуринг Рисерч Сервисез, Инк., Соединенные Штаты Америки

(*только для дозировки 125 мг + 200 мг)*

202 Пресижн Роуд, Хоршам, Пенсильвания (PA) 19044, Соединенные Штаты Америки

Фасовщик (первичная упаковка)

Алмак Фарма Сервисез Лимитед, Соединенное Королевство

Сигоу Индастриал Эстейт, Портадаун, Крейгавон, BT63 5UA, Соединенное Королевство

АндерсонБрекон Инк., Соединенные Штаты Америки

4545 Ассембли Драйв, Рокфорд, Иллинойс 61109, Соединенные Штаты Америки

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Алмак Фарма Сервисез (Ирландия) Лимитед, Ирландия

Финнабэйр Индастриал Эстейт, Дандолк, графство Лаут, A91 P9KD, Ирландия

Алмак Фарма Сервисез Лимитед, Соединенное Королевство

Сигоу Индастриал Эстейт, Портадаун, Крейгавон, BT63 5UA, Соединенное Королевство

АндерсонБрекон Инк., Соединенные Штаты Америки

4545 Ассембли Драйв, Рокфорд, Иллинойс 61109, Соединенные Штаты Америки

Выпускающий контроль качества

Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед, Соединенные Штаты Америки

11 Фан Пиэ Бульвар, Бостон. Массачусетс 02210, Соединенные Штаты Америки

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

АО «Санофи Россия».

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: +7 800 551-04-02

Менеджер по регистрации О.М. Ковбасенко