ЛП-№(011015)-(РГ-RU) от 21.07.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Описание процесса предоставления информации о случаях развития нежелательных реакций приведено в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оркамби, 125 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Оркамби, 125 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Оркамби, 125 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 125 мг ивакафтора и 100 мг лумакафтора.
Оркамби, 125 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 125 мг ивакафтора и 200 мг лумакафтора.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия (см. раздел 4.4) и натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг + 100 мг.
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с надписью «1V125» черного цвета на одной стороне.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг + 200 мг.
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с надписью «2V125» черного цвета на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оркамби, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR* (эффективность и безопасность препарата Оркамби при муковисцидозе установлены только для пациентов, гомозиготных по мутации F508del в гене *CFTR*).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

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.

Режим дозирования

Таблица 1. Рекомендации по режиму дозирования для пациентов в возрасте 6 лет и старше

Возраст	Доза	Общая суточная доза
6–11 лет и старше	2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг каждые 12 ч*	ивакафтор 500 мг + лумакафтор 400 мг
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

* См. способ применения

Пациенты могут начать лечение в любой день недели.

Пропуск дозы

Если с момента пропуска дозы прошло менее 6 ч, пропущенную дозу препарата Оркамби необходимо принять как можно скорее 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 пожилого возраста

Безопасность и эффективность применения препарата Оркамби у пациентов в возрасте 65 лет и старше не изучалась.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

- 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 2. Рекомендации по коррекции дозы у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Степень печеночной недостаточности	**Коррекция дозы**	**Суточная доза**
Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по классификации Чайлд- Пью)	Коррекция дозы не требуется	*Для пациентов в возрасте от 6 до 11 лет:* - ивакафтор 500 мг + лумакафтор 400 мг *Для пациентов в возрасте 12 лет и старше:* - ивакафтор 500 мг + лумакафтор 800 мг
Печеночная недостаточность средней степени (класс В по классификации Чайлд- Пью)	2 таблетки 125 мг + 200 мг утром и 1 таблетка 125 мг + 200 мг вечером (интервал 12 часов)	*Для пациентов в возрасте от 6 до 11 лет:* - ивакафтор 375 мг + лумакафтор 300 мг *Для пациентов в возрасте 12 лет и старше:* - ивакафтор 375 мг + лумакафтор 600 мг
Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью)	1 таблетка 125 мг + 200 мг каждые 12 часов (или реже)	*Для пациентов в возрасте от 6 до 11 лет:* - ивакафтор 250 мг + лумакафтор 200 мг (или в уменьшенной суточной дозе) *Для пациентов в возрасте 12 лет и старше:* - ивакафтор 250 мг + лумакафтор 400 мг (или в уменьшенной суточной дозе)

Одновременный прием с ингибиторами изофермента CYP3A

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

Если лечение препаратом Оркамби прерывается более чем на 1 неделю, а затем возобновляется на фоне приема мощного ингибитора изофермента CYP3A, то необходимо снизить дозу препарата Оркамби до 1 таблетки в день на первой неделе возобновленного лечения. Впоследствии комбинацию применяют в рекомендуемой суточной дозе (см. раздел 4.5).

Дети

Дети младше 6 лет

Безопасность и эффективность применения комбинации препарата Оркамби у детей *в возрасте до 2 лет* на данный момент не установлены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Оркамби в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, **противопоказан** *детям младше 6 лет* в связи с отсутствием достаточного опыта клинического применения. Для данной возрастной группы следует использовать препарат в другой лекарственной форме.

Дети от 6 до 11 лет

Дети в возрасте 6 лет и старше должны получать препарат в соответствии с таблицей 1.

Дети от 12 до 18 лет
Подростки должны получать препарат в соответствии с таблицей 1.

Дети с нарушением функции печени

Рекомендации по коррекции дозы у детей и подростков 12–18 лет с нарушением функции печени аналогичны рекомендациям по коррекции дозы для взрослых пациентов с нарушением функции печени. Коррекция дозы у детей с нарушением функции печени представлена в таблице 2.

Способ применения

Внутрь. Пациент должен быть проинструктирован, что таблетки следует проглатывать целиком, не повреждая оболочку. Пациенты не должны жевать, разламывать или растворять таблетки.
Рекомендуется принимать утром и вечером.
Начало приема препарата возможно в любой день недели.
Препарат Оркамби следует принимать с жиросодержащей пищей. Жиросодержащие пищу или перекусы следует употреблять непосредственно перед или сразу после приема препарата (см. раздел 5.2).
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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов лекарственного препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 6 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- период грудного вскармливания;
- беременность;
- пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации *F508del* в гене *CFTR*;
- пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации (класса III) в гене *CFTR*.

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 препарат Оркамби , сообщалось о декомпенсации функции печени, включая развитие печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Препарат Оркамби у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени следует применять с осторожностью и только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. При применении препарата Оркамби такие пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением, дозировку необходимо снизить (см. разделы 4.2 и 4.8).

Нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы

У пациентов с муковисцидозом, включая тех, кто получал препарат Оркамби, зарегистрировано повышение активности «печеночных» трансаминаз. В некоторых случаях данное явление сопровождалось повышением общего билирубина в сыворотке крови.
Поскольку нельзя исключить связь приема препарата Оркамби с повреждением печени, измерение биохимических показателей функции печени (АЛТ, АСТ и билирубина) рекомендуется до начала применения препарата, каждые 3 месяца в течение первого года лечения и далее ежегодно. У пациентов с анамнезом повышения активности АЛТ, АСТ и уровня билирубина следует предусмотреть более частый мониторинг этих показателей.
В случае значительного повышения активности АЛТ или АСТ, с/без одновременного повышенного билирубина [либо АЛТ, либо АСТ > 5 х ВГН, либо АЛТ или АСТ > 3 х ВГН с повышением билирубина > 2 х ВГН] применение препарата Оркамби 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 4.2, 4.8 и 5.2).

Нежелательные явления со стороны дыхательной системы

Нежелательные явления со стороны дыхательной системы (в т. ч. дискомфорт в грудной клетке, одышка, бронхоспазм и нарушение дыхания) в начале лечения чаще наблюдались у пациентов, получавших препарат Оркамби, чем в группе плацебо, в клинических исследованиях. В некоторых случаях, особенно у пациентов с относительным прогнозируемым объемом форсированного выдоха ($ОФВ_1$) <40, эти нежелательные явления расценивались как серьезные и становились причиной отмены терапии (см. раздел 4.8). Клинический опыт применения препарата Оркамби у пациентов с относительным прогнозируемым $ОФВ_1$ <40 ограничен, в связи с чем в начале лечения рекомендуется наблюдать за их состоянием более тщательно. Преходящее снижение $ОФВ_1$ также наблюдалось у некоторых пациентов после начала приема препарата Оркамби. Начинать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лечение препаратом Оркамби на фоне обострения легочной патологии не рекомендуется, опыт клинического применения отсутствует.

Влияние на артериальное давление

У некоторых пациентов, получавших препарат Оркамби, наблюдалось повышение АД. Следует периодически контролировать АД у всех пациентов во время лечения (см. раздел 4.8).

Взаимодействие с лекарственными средствами

Субстраты изофермента CYP3A
Лумакафтор является мощным индуктором изофермента CYP3A. Применение препарата Оркамби 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 диапазоном не рекомендуется (см. раздел 4.5).
Применение препарата Оркамби 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 препаратом Оркамби (см. также разделы 4.5 и 4.6).

Мощные индукторы изофермента CYP3A
Ивакафтор является субстратом изоферментов CYP3A4 и CYP3A5. Применение препарата Оркамби с мощными индукторами изофермента CYP3A, такими как рифампицин, значительно снижает экспозицию ивакафтора, что может снижать терапевтическую эффективность препарата Оркамби, поэтому совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (в т. ч. рифампицином, зверобоем продырявленным [*Hypericum perforatum*]) не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Почечная недостаточность

Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Оркамби у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности (см. разделы 4.2 и 5.2).

Катаракта

У пациентов детского возраста, получавших монотерапию ивакафтором или препаратом Оркамби, сообщалось о случаях приобретенного помутнения хрусталика без влияния на остроту зрения. 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 рекомендуется проводить офтальмологический осмотр перед началом терапии препаратом Оркамби, а затем периодически в плановом порядке.

Генотипирование

Пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации F508del в гене CFTR

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Оркамби не эффективен у пациентов с муковисцидозом, имеющих мутацию *F508del* на одном аллеле и мутацию, приводящую к отсутствию продукции CFTR или не реагирующую на ивакафтор *in vitro* на другом аллеле.

Пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации, связанные с открытием канала (класса III), в гене CFTR
Препарат Оркамби не изучался у пациентов с муковисцидозом, имеющих мутации, связанные с открытием канала (класса III), в гене *CFTR* на одном аллеле и мутацией *F508del* на другом аллеле или без нее. Поскольку экспозиция ивакафтора очень значительно снижается при применении в комбинации с лумакафтором, этим пациентам не следует применять препарат Оркамби.

Пациенты после трансплантации органов

Применение препарата Оркамби не изучалось у пациентов с муковисцидозом, перенесших трансплантацию органов, поэтому ее применение у таких пациентов не рекомендуется. См. также раздел 4.5 в отношении взаимодействия с иммунодепрессантами.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Основываясь на экспозиции в 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, который является чувствительным субстратом изофермента CYP3A, снижает экспозицию ивакафтора приблизительно на 80%.
Ивакафтор является слабым ингибитором изофермента CYP3A, если применяется в качестве монотерапии.

Возможное влияние других лекарственных препаратов на препарат Оркамби

Ингибиторы изофермента CYP3A
Одновременное применение препарата Оркамби 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 препарат Оркамби, коррекция дозы не требуется. Тем не менее, если лечение препаратом Оркамби начинается у пациентов, принимающих мощный ингибитор CYP3A, дозу следует снизить в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 4.2 и 4.4.
Коррекция дозы не рекомендуется при одновременном применении с умеренными или слабыми ингибиторами изофермента CYP3A.

Индукторы изофермента CYP3A

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Одновременное применение препарата Оркамби с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A, оказывало минимальное влияние на экспозицию лумакафтора, но снижало экспозицию (AUC) ивакафтора на 57%, поэтому одновременное применение препарата Оркамби с мощными индукторами изофермента CYP3A не рекомендуется (см. разделы 4.2 и 4.4).
Коррекция дозы не требуется при одновременном применении с умеренными или слабыми индукторами изофермента CYP3A.

Возможное влияние препарата Оркамби 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 препарата Оркамби будет мощная индукция изофермента CYP3A.
Таким образом, одновременное применение препарата Оркамби с субстратами изофермента CYP3A может снижать их экспозицию (см. раздел 4.4).
Одновременное применение препарата Оркамби с чувствительными субстратами изофермента CYP3A или субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим диапазоном не рекомендуется.

Субстраты Р-гликопротеина
Исследования *in vitro* показали, что лумакафтор потенциально может как ингибировать, так и индуцировать Р-гликопротеин. Кроме того, клиническое исследование монотерапии ивакафтором показало, что ивакафтор является слабым ингибитором Р-гликопротеина.
Следовательно, одновременное применение препарата Оркамби с субстратами Р-гликопротеина (например, с дигоксином) 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 препарата Оркамби может изменять экспозицию субстратов изоферментов CYP2C8 и CYP2C9 и снижать экспозицию субстратов изоферментов CYP2B6 и CYP2C19.

Взаимодействие препарата Оркамби с белками-переносчиками

Исследования *in vitro* показывают, что лумакафтор является субстратом белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Совместное применение препарата 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 препарата Оркамби с лекарственными препаратами, которые являются субстратами OAT1/3 и BCRP, может повышать концентрации таких лекарственных средств в плазме. Лумакафтор и ивакафтор не являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3 и белка-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

переносчика органических катионов (OCT) 1 и 2. Ивакафтор не является ингибитором OAT1 и OAT3.

Установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия

В Таблице 3 представлены установленные или прогнозируемые взаимодействия препарата Оркамби с другими лекарственными средствами. Исследования лекарственного взаимодействия проводились у взрослых пациентов при применении препарата Оркамби с другими лекарственными средствами, которые могут либо применяться одновременно, либо используются в качестве фармакологических зондов (метаболический маркер, тест-субстрат) в исследованиях фармакокинетического взаимодействия.
Рекомендации, представленные в Таблице 3 в графе «Комментарий для клинического применения», 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 3. Установленное или другое потенциально значимое лекарственное взаимодействие – рекомендации по дозировке при применении препарата Оркамби с другими лекарственными препаратами

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: **Лекарственный препарат**	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
Лекарственные средства, взаимодействие с которыми имеет наибольшее клиническое значение		
Противоаллергические лекарственные средства: монтелукаст	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ монтелукаста вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9	Коррекция дозы препарата Оркамби не требуется. Коррекция дозы монтелукаста не требуется. Требуется клинический мониторинг, поскольку применение препарата Оркамби может снизить экспозицию монтелукаста, что может снизить его эффективность.
фексофенадин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ или ↑ фексофенадина вследствие потенциальной индукции или ингибирования Р- гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы фексофенадина. Препарат Оркамби может изменять экспозицию фексофенадина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: **Лекарственный препарат**	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
Антибиотики: кларитромицин, телитромицин	↔ лумакафтор; ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином и телитромицином ↓ кларитромицина, телитромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Коррекции дозы препарата Оркамби не требуется, если кларитромицин или телитромицин начинают применяться у пациентов, уже принимающих препарат Оркамби. Доза препарата Оркамби должна быть снижена до 1 саше через 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. Препарат Оркамби может снижать экспозицию кларитромицина и телитромицина, что может снижать их эффективность.
эритромицин	↔ лумакафтор; ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A эритромицином ↓ эритромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Коррекции дозы препарата Оркамби не требуется при одновременном применении с эритромицином. В качестве альтернативы эритромицину может рассматриваться азитромицин. Препарат Оркамби может снижать экспозицию эритромицина, что может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		снижать его эффективность.
Противоэпилептические лекарственные средства: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	↔ лумакафтор; ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противоэпилептическими средствами ↓ карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение препарата Оркамби 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.
Противогрибковые лекарственные средства: итраконазол*, кетоконазол, позаконазол, вориконазол	↔ лумакафтор; ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A противогрибковыми средствами	Коррекции дозы препарата Оркамби не требуется, если противогрибковые средства начинают применяться у пациентов, уже принимающих препарат Оркамби.
	↓ итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Доза препарата Оркамби должна быть снижена до 1 саше через день в течение 1-й недели терапии, в случае если лечение начато у пациентов, уже принимающих данные противогрибковые средства.
	↓ позаконазола вследствие индукции лумакафтором уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансферазы)	Применение препарата Оркамби одновременно с данными противогрибковыми средствами не рекомендуется. Пациентов следует тщательно мониторировать на предмет прорывных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		грибковых инфекций, в случае если применение таких препаратов необходимо. Препарат Оркамби может снижать экспозицию этих противогрибковых средств, что может снижать их эффективность.
флуконазол	↔ лумакафтор; ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A 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	Коррекции дозы препарата Оркамби не требуется при одновременном применении с флуконазолом. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза флуконазола. Препарат Оркамби может снижать экспозицию флуконазола и в результате его эффективность.
Противовоспалительные лекарственные средства: ибупрофен	↔ ивакафтор, лумакафтор; ↓ ибупрофена вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза ибупрофена. Препарат Оркамби может снижать экспозицию ибупрофена и в результате его эффективность.
Противотуберкулезные лекарственные средства: рифабутин, рифампицин*, рифапентин	↔ лумакафтор; ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противотуберкулезными средствами;	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: **Лекарственный препарат**	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
	↓ рифабутина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A ↔ рифампицин, рифапентин	Применение препарата Оркамби одновременно с данными противотуберкулезными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность препарата Оркамби. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза рифабутина. Препарат Оркамби может снижать экспозицию рифабутина, что может снижать его эффективность
Бензодиазепины: мидазолам, триазолам	↔ лумакафтор, ивакафтор; ↓ мидазолама, триазолама вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение препарата Оркамби одновременно с данными бензодиазепинами не рекомендуется. Препарат Оркамби может снижать экспозицию мидазолама и триазолама, что может снижать их эффективность.
Гормональные контрацептивы: этинилэстрадиол, норэтистерон, другие прогестагены	↓ этинилэстрадиола, норэтистерона, других прогестагенов вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/ УДФ-глюкуронилтрансферазы	Гормональные контрацептивы, в том числе пероральные, инъекционные, трансдермальные и имплантируемые, не следует рассматривать в качестве эффективного метода контрацепции при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		одновременном приеме с препаратом Оркамби. Препарат Оркамби может снижать экспозицию гормональных контрацептивов, что может снижать их эффективность.
Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус (применяемые после трансплантации органов)	↔ ивакафтор, лумакафтор; ↓ циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса, такролимуса вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение препарата Оркамби одновременно с данными иммунодепрессантами не рекомендуется. Препарат Оркамби может снижать экспозицию данных иммунодепрессантов, что может снижать их эффективность. Применение препарата Оркамби 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. Препарат Оркамби 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 препарата Оркамби со зверобоем продырявленным не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность препарата Оркамби.
Другие клинически значимые взаимодействия		
Противоаритмические лекарственные средства: дигоксин	↔ ивакафтор, лумакафтор; ↑ или ↓ дигоксина вследствие индукции или ингибирования Р-гликопротеина	Необходимо мониторировать концентрацию дигоксина в сыворотке с титрацией дозы для получения желаемого клинического эффекта. Препарат Оркамби может изменять экспозицию дигоксина.
Антикоагулянты: варфарин	↔ ивакафтор, лумакафтор; ↑ или ↓ варфарина вследствие индукции или ингибирования лумакафтором изофермента CYP2C9	При одновременном применении варфарина и препарата Оркамби должно мониторироваться Международное нормализованное отношение (МНО). Препарат Оркамби может изменять экспозицию варфарина.
дабигатран	↔ лумакафтор, ивакафтор; ↑ или ↓ дабигатрана вследствие индукции или ингибирования Р-гликопротеина	При совместном применении с препарата Оркамби следует проводить соответствующий клинический мониторинг. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы дабигатрана. Препарат Оркамби может изменять экспозицию дабигатрана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
Антидепрессанты: циталопрам, эсциталопрам, сертралин	↔ ивакафтор, лумакафтор; ↓ циталопрама, эсциталопрама, сертралина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C19	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных антидепрессантов. Препарат Оркамби может снижать экспозицию указанных антидепрессантов, что может снижать их эффективность.
бупропион	↔ лумакафтор, ивакафтор; ↓ бупропиона вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP2B6	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы бупропиона. Препарат Оркамби может снижать экспозицию бупропиона, что может снижать его эффективность.
Системные глюкокортикоиды: метилпреднизолон, преднизон	↔ ивакафтор, лумакафтор; ↓ метилпреднизолона, преднизона вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных глюкокортикоидов. Препарат Оркамби может снижать экспозицию указанных глюкокортикоидов, что может снижать их эффективность.
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов: ранитидин	↔ ивакафтор, лумакафтор; ↑ или ↓ ранитидина вследствие индукции или ингибирования P-гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ранитидина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		Препарат Оркамби может изменять экспозицию ранитидина.
Пероральные сахароснижающие средства: репаглинид	↔ лумакафтор, ивакафтор; ↓ репаглинида вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C8	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы репаглинида. Препарат Оркамби может снижать экспозицию репаглинида, что может снижать его эффективность.

Примечание: ↑ - повышение, ↓ - снижение, ↔ - не изменяется;
* Данные получены в клинических исследованиях лекарственного взаимодействия. Все остальные взаимодействия, представленные в таблице, предполагаются.

Ложноположительные результаты определения тетрагидроканнабинола в моче

Сообщалось о ложноположительных результатах скрининговых тестов мочи на тетрагидроканнабинол (ТГК) у пациентов, принимающих препарат Оркамби. Для проверки результатов следует рассмотреть альтернативный подтверждающий метод.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и строго контролируемых исследований применения препарата Оркамби с участием беременных женщин не проводилось.
Поскольку исследования репродуктивной токсичности у животных не всегда предсказывают воздействие на человека, препарат Оркамби следует применять во время беременности только в случае очевидной необходимости.
Ивакафтор: исследования эмбриофетальной токсичности, проведенные у крыс и кроликов в суточных дозах, до 3 раз превышающих суточную дозу ивакафтора при применении препарата Оркамби у человека, не выявили признаков токсического воздействия на плод.
Лумакафтор: исследования эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов с введением суточных доз, превышающих суточную дозу лумакафтора при применении препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Оркамби у человека, в 20 раз и в 4 раза соответственно, не выявили признаков токсического воздействия на плод.

Лактация

Неизвестно, проникают ли ивакафтор, лумакафтор и их метаболиты в грудное молоко. Как ивакафтор, так и лумакафтор проникают в молоко лактирующих самок крыс. У человека безопасность применения препарата Оркамби в период грудного вскармливания не установлена. Назначать препарат в период грудного вскармливания следует только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

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 для человека компонента ивакафтора препарата Оркамби 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 самцов, и на 17-й день пилотного исследования эмбриофетального развития у этого вида); самки получали препарат до беременности и в ранние сроки беременности. Воздействие на показатели фертильности и репродуктивной функции у самцов и самок при дозе ≤100 мг/кг/день (приблизительно в 8 и 5 раз, соответственно, по сравнению с максимальной рекомендуемой дозой для человека компонента ивакафтора препарата Оркамби 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 препарата Оркамби на основе значений AUC).

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

Данные о влиянии препарата Оркамби на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, с которыми сталкивались пациенты в возрасте 12 лет и старше, получавшие препарат Оркамби в плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, были одышка (14,0% против 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, которые встречались не менее чем у 0,5% пациентов, включали гепатобилиарные нарушения, например повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестатический гепатит и печеночную энцефалопатию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 4. Нежелательные реакции у пациентов, получавших препарат Оркамби

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	часто	инфекция верхних дыхательных путей
		ринит
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головная боль
	нечасто	печеночная энцефалопатия*
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень часто	заложенность носа
		одышка
		влажный кашель
		увеличение количества мокроты
	часто	нарушение дыхания
		боль в ротоглотке
		ринорея
		бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	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 желез	часто	нерегулярные менструации
		дисменорея
		метроррагия
	нечасто	менорраргия
		аменорея
		полименорея
		олигоменорея
Лабораторные и инструментальные данные	часто	повышение активности креатинфосфокиназы
	нечасто	повышенное артериальное давление

* Зарегистрировано у 1 пациента из 738.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

† Зарегистрировано у 2 пациентов из 738.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Во время 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы 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 препарат Оркамби, 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 препарат Оркамби и плацебо, соответственно. У 7 пациентов, получавших препарат Оркамби, наблюдались серьезные нежелательные реакции со стороны печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз, в т. ч. у 3 — с одновременным повышением общего билирубина. После отмены препарата Оркамби показатели функции печени вернулись к исходному уровню или значительно улучшились у всех пациентов. Несмотря на наличие иных причин, возможность повреждения печени при приеме препарата Оркамби не может быть полностью исключена.

Из 7 пациентов с циррозом печени и/или портальной гипертензией в анамнезе, получавших препарат Оркамби в плацебо-контролируемом исследовании III фазы, ухудшение функции печени с повышением активности АЛТ, АСТ, билирубина и печеночной энцефалопатией наблюдались только у одного пациента через 5 дней после начала приема препарата и разрешились после прекращения лечения препаратом Оркамби.

Пострегистрационный опыт применения

В пострегистрационном 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 препаратом Оркамби (см. раздел 4.4).

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. дискомфорта в грудной клетке, одышки, бронхоспазма и нарушения дыхания) составила 26,3% в группе препарата Оркамби, 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 прерывания или прекращения лечения. В основном они были несерьезными, легкими или средней степени тяжести (см. раздел 4.4).

В ходе 24-недельного открытого клинического исследования IIIb фазы (исследование 6) с участием 46 пациентов в возрасте 12 лет и старше с прогрессирующим заболеванием легких (относительный прогнозируемый $ОФВ_1$ <40, среднее исходное относительный прогнозируемый $ОФВ_1$ 29,1, диапазон от 18,3–42,0) частота нежелательных явлений со стороны органов дыхания составила 65,2%. В подгруппе из 28 пациентов, лечение которых было начато с полной дозы препарата Оркамби (2 таблетки каждые 12 ч), частота нежелательных явлений со стороны органов дыхания составила 71,4%, а у 18 пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лечение которых было начато в сниженной дозе (1 таблетка каждые 12 ч первые 2 недели с последующим увеличением до полной дозы) – 55,6%. Из пациентов, лечение у которых начали полной дозой препарата Оркамби, только у одного пациента наблюдалось серьезная нежелательная реакция со стороны дыхательной системы, у 3 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 (см. раздел 4.4).

Нарушения менструального цикла

Во время 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (исследование 1 и 2) общая частота нарушений менструального цикла (аменореи, дисменореи, меноррагии, нарушений менструального цикла, метроррагии, олигоменореи и полименореи) составила 9,9% у женщин, получавших препарат Оркамби 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%) (см. раздел 4.5). Большинство этих реакций были несерьезными, а также легкими или умеренно выраженными.

Повышение артериального давления

В ходе 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (исследование 1 и 2) нежелательные реакции, связанные с повышением АД, наблюдались у 0,9% (7/738) пациентов, получавших препарат Оркамби, и ни у одного пациента из группы, получавшей плацебо.

У пациентов, получавших препарат Оркамби, 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 зарегистрировано 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 препарат Оркамби соответственно, по сравнению с 1,6% и 0,5% у пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4).

Дети

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Во время 24-недельного открытого клинического исследования III фазы (исследование 5) с участием 58 пациентов в возрасте 6–11 лет частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АСТ или АЛТ) > 8, > 5 и > 3 × ВГН составила 5,3%, 8,8% и 19,3%. Ни у одного пациента не отмечалось повышение общего билирубина >2 × ВГН. Применение препарата Оркамби 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 (исследование 7) с участием 204 пациентов в возрасте 6–11 лет частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ или АСТ) >8, >5 и >3 × ВГН

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

отмечалась соответственно у 1,0%, 4,9% и 12,6% пациентов, получавших препарат Оркамби и у 2,0%, 3,0% и 7,9% пациентов, получавших плацебо. Ни у одного пациента не отмечалось повышения общего билирубина >2 × ВГН. Два пациента в группе препарата Оркамби и два пациента в группе плацебо полностью прекратили лечение из-за повышения активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны органов дыхания
В ходе 24-недельного открытого клинического исследования III фазы (исследование 5) с участием 58 пациентов в возрасте 6–11 лет (средний исходный относительный прогнозируемый $ОФВ_1$ показатель 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) с участием пациентов в возрасте 6–11 лет (средний исходный относительный прогнозируемый $ОФВ_1$ 89,8), частота нежелательных реакций со стороны дыхательной системы составила 18,4% у пациентов в группе препарата Оркамби и 12,9% у пациентов в группе плацебо. При проведении последовательных спирометрических исследований выявлено снижение относительного прогнозируемого $ОФВ_1$ к должному 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 препарата Оркамби. Снижение, наблюдаемое после приема препарата, разрешилось к 16-й неделе.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Лечение

Специфического антидота в случае передозировки препаратом Оркамби нет. Лечение передозировки заключается в стандартных поддерживающих мерах, включая мониторинг жизненных показателей и наблюдение за клиническим статусом пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний дыхательной системы.
Код АТХ: R07AX30

Механизм действия

Белок CFTR представляет собой хлорный канал, присутствующий на поверхности эпителиальных клеток большого количества органов. Мутация *F508del* различным образом влияет на белок CFTR, преимущественно вызывая 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.
Ивакафтор представляет собой потенциатор белка CFTR, облегчает перенос хлора, повышая способность белка CFTR открывать хлорные каналы (или гейтинг) на поверхности клетки.
Лумакафтор, корректор белка CFTR, улучшает конформационную стабильность белка F508del-CFTR, что приводит к увеличению процессинга и транспорта зрелого белка на поверхность клетки.
Совместное воздействие лумакафтора и ивакафтора приводит к увеличению количества и повышению функциональной активности белка F508del-CFTR на поверхности клетки, способствуя усилению переноса ионов хлора.

Фармакодинамика

Влияние на хлориды пота
Изменения содержания хлоридов в поте в ответ на лумакафтор отдельно или в комбинации с ивакафтором оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы с участием пациентов с муковисцидозом в возрасте 18 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del*. В первоначальном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы 89 пациентов получали лумакафтор или плацебо один раз в сутки в течение 28 дней. Разница между лечением лумакафтором и плацебо, оцениваемая как среднее изменение концентрации хлоридов в поте относительно исходного уровня к 28-му дню, была статистически значимой для 2 групп с самой высокой дозой лумакафтора: -6 ммоль/л (95 % ДИ: -12, -0,01) для лумакафтора 100 мг один раз в сутки и -8 ммоль/л (95 % ДИ: -14, -2) для лумакафтора 200 мг один раз в сутки.
Во втором двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы 76 пациентов (гомозиготных по *F508del*) получали лумакафтор в течение 28 дней в качестве монотерапии, а затем в течение 28 дней в комбинации с ивакафтором, и 27 пациентов (гомозиготных или гетерозиготных по *F508del*) получали плацебо. Различие между группами лечения препаратом Оркамби и плацебо, оцениваемое как среднее изменение уровня хлоридов в поте от исходного уровня до дня 56, было статистически значимым в трех группах, получавших самую высокую дозу лумакафтора: -10 ммоль/л (95 % ДИ: -15, -4) для ивакафтора 250 мг каждые 12ч / лумакафтора 400 мг один раз в сутки, -10 ммоль/л (95 % ДИ: -15, -4) для ивакафтора 250 мг каждые 12ч / лумакафтора 600 мг один раз в сутки и -11 ммоль/л (95 % ДИ: -18, -4) для ивакафтора 250 мг каждые 12ч / лумакафтора.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Изменения уровня хлоридов в поте в ответ на лечение препаратом Оркамби оценивали в 24-недельном открытом клиническом исследовании III фазы (исследование 5) с участием 58 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 до 11 лет (гомозиготных по *F508del*), получавших ивакафтор в дозе 250 мг каждые 12ч /лумакафтор в дозе 200 мг в течение 24 недель. Лечение препаратом Оркамби продемонстрировало снижение уровня хлоридов в поте уже в день 15, которое сохранялось до недели 24 включительно. Среднее абсолютное изменение уровня хлоридов в потовой жидкости в пределах группы, рассчитанное по МНК, составило -20,4 ммоль/л (95% ДИ: -23,9, -16,9; $P < 0,0001$) в день 15 и -24,8 ммоль/л (95% ДИ: -29,1, -20,5; $P < 0,0001$) на неделе 24. Кроме того, хлориды пота также оценивали после 2-недельного периода вымывания для оценки ответа на лечение без применения препарата. Внутригрупповое среднее абсолютное изменение уровня хлоридов в поте, рассчитанное по МНК, с недели 24 на неделе 26 после 2-недельного периода вымывания составило 21,3 ммоль/л (95% ДИ: 18,6, 24,0; $P <0,0001$). Это изменение представляет собой возвращение к исходному уровню после вымывания препарата.

Изменения уровня хлоридов в поте в ответ на препарат Оркамби оценивались в рамках 24-недельного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы (исследование 7) с участием 204 пациентов (103 получали ивакафтор 250 мг/лумакафтор 200 мг каждые 12 часов и 101 получал плацебо) с МВ в возрасте от 6 до 11 лет, которые были гомозиготными по мутации *F508del* в гене *CFTR*. Лечение препаратом Оркамби продемонстрировало снижение уровня хлоридов в поте по сравнению с плацебо, которое сохранялось в течение 24 недель лечения. Разница между группами лечения (среднее значение по МНК) в хлориде пота для среднего абсолютного изменения в день 15 и на неделе 4 по сравнению с плацебо составила -20,8 ммоль/л (95% ДИ: -23,4, -18,2). Разница между группами лечения (среднее значение по МНК) в уровне хлоридов в поте для абсолютного изменения на неделе 24 по сравнению с плацебо составила -24,9 ммоль/л).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Уменьшение частоты сердечных сокращений

В ходе 24-недельных плацебо-контролируемых исследований фазы III максимальное снижение средней частоты сердечных сокращений на 6 ударов в минуту относительно исходного уровня регистрировалось в день 1 и день 15. После недели 4 среди пациентов, получавших препарат Оркамби, среднее уменьшение частоты сердечных сокращений варьировало от 1 до 2 ударов по сравнению с исходным уровнем. Процент пациентов со значениями частоты сердечных сокращений <50 ударов в минуту во время лечения составил 11% среди получавших препарат Оркамби по сравнению с 4,9% среди получавших плацебо пациентов.

Влияние на интервал QT

Влияние многократных доз ивакафтора 250 мг каждые 12 часов/лумакафтора 600 мг один раз в сутки и ивакафтора 450 мг каждые 12 часов/лумакафтора 1000 мг один раз в сутки на интервал QTc оценивали в рандомизированном, плацебо и активно-контролируемом (400 мг моксифлоксацина) исследовании с акцентом на оценку интервала QT, проводимом в параллельных группах у 168 здоровых добровольцев. При применении ивакафтора 250 мг каждые 12 часов/лумакафтора 600 мг один раз в сутки и ивакафтора 450 мг каждые 12 часов/лумакафтора 1000 мг один раз в сутки значимых изменений в интервале QTc не наблюдалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5.2. Фармакокинетические свойства

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 (см. раздел 4.5).
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 составили: AUC(0-12 ч) и максимальная концентрация (C_{max}) – 3,66 (2,25) мкг*ч/мл и 0,602 (0,304) мкг/мл для ивакафтора и 198 (64,8) мкг*ч/мл и 25,0 (7,96) мкг/мл для лумакафтора соответственно. После перорального применения только ивакафтора в дозе 150 мг каждые 12 ч с пищей, средние (±стандартное отклонение) показатели AUC(0-12 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 ивакафтора при приеме в комбинации с лумакафтором повышается приблизительно в 2 раза при приеме с жиросодержащей пищей. 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 лумакафтора повышается приблизительно в 3 раза при приеме при приеме с жиросодержащей пищей. Таким образом, препарат Оркамби 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 лумакафтора с пищей в дозе 400 мг каждые 12 ч у пациентов с муковисцидозом средний кажущийся объем распределения в центральной и периферической камере составил 23,5 л (коэффициент вариации 48,7%) и 33,3 л (коэффициент вариации 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 (коэффициент вариации 53,9%) и 201 л (коэффициент вариации 26,6%), соответственно.

Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 в организме человека. Данные *in vitro* и *in vivo* показали, что ивакафтор в основном метаболизируется при участии изофермента CYP3A. Основные метаболиты ивакафтора у человека — M1 и M6. Метаболит M1 считается фармакологически активным: его активность составляет приблизительно 1/6 от таковой ивакафтора. Активность метаболита M6 составляет менее 1/50 таковой ивакафтора, и он не рассматривается в качестве фармакологически активного метаболита.

Элиминация

После перорального применения лумакафтора большая часть (51%) принятой дозы выводится в неизмененном виде с калом. Экскреция почками в неизмененном виде незначительная. Конечный период полувыведения (t1/2) составляет около 26 ч. Кажущийся клиренс (Cl/F) лумакафтора у пациентов с муковисцидозом в типичных случаях оценивается как 2,38 л/ч (коэффициент вариации 29,4%).
После перорального применения только ивакафтора большая его часть (87,8%) выводится с калом 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 при комбинации с лумакафтором у пациентов с муковисцидозом в типичных случаях оценивается как 25,1 л/ч (коэффициент вариации 40,5%).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек
Фармакокинетические исследования препарата Оркамби у пациентов с нарушением функции почек не проводились. В фармакокинетическом исследовании у человека при применении только ивакафтора наблюдалось минимальное выведение ивакафтора и его метаболитов почками (только 6,6% от общей радиоактивности обнаруживалось в моче). 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% приходилось на неизмененный препарат). Таким образом, у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Оркамби не требуется. Однако при применении комбинации у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤30 мл/мин) или при терминальной стадии заболевания почек следует соблюдать осторожность.

Пациенты с нарушением функции печени
После многократного применения препарата Оркамби в течение 10 дней пациенты с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс B по классификации Чайлд-Пью, 7–9 баллов) имели более высокую экспозицию по сравнению со здоровыми добровольцами, схожими по демографическим показателям ($AUC_{(0\text{-}12\ ч)}$ повышалась приблизительно на 50%, а C_{max} — приблизительно на 30%). Таким образом, дозировка препарата Оркамби у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс B по классификации Чайлд-Пью, 7–9 баллов) должна быть снижена до 2 таблеток утром и 1 таблетки вечером. Влияние печеночной недостаточности легкой степени (класс A по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10–15 баллов) не проводились, но ожидается, что экспозиция будет выше, чем у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поэтому у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препарат Оркамби следует применять в сниженной дозировке, в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования для пациентов с печеночной недостаточностью в возрасте 6 лет и старше, в дозе 1 таблетка утром и 1 таблетка вечером.

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 препарата Оркамби в зависимости от пола.

Дети

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал сходную со взрослыми экспозицию у детей на основании популяционных (ФК) анализов, представленных в таблице 5.

Таблица 5. Среднее (стандартное отклонение (SD)) воздействие ивакафтора и лумакафтора по возрастным группам

Возрастная группа	**Дозировка**	**Воздействие лумакафтора AUC_{ss}** (мкг×ч/мл)	**Воздействие ивакафтора AUC_{ss}** (мкг×ч/мл)
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)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Оркамби, 125 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Гипромеллозы ацетата сукцинат
Повидон К30
Магния стеарат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пленочная оболочка
Опадрай II розовый:
Поливиниловый спирт
Титана диоксид (Е171)
Макрогол (3350)
Тальк
Краситель кармин
Алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового синего (Е133)
Алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (Е132))

Чернила
Опакод черный:
Шеллак
Изопропанол
Краситель железа оксид чёрный (Е172)
Макрогол, аммиак водный)

Оркамби, 125 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Гипромеллозы ацетата сукцинат
Повидон К30
Магния стеарат

Пленочная оболочка
Опадрай II розовый:
Поливиниловый спирт
Титана диоксид (Е171)
Макрогол (3350)
Тальк
Краситель кармин (Е120)
Алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового синего (Е133)
Алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (Е132)

Чернила
Опакод черный:
Шеллак
Изопропанол
Краситель железа оксид чёрный (Е172)
Макрогол, аммиак водный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия
Вертекс Фармасьютикалс (Ирландия) Лимитед, Ирландия
Юнит 49, Блок 5, Нортвуд Корт, Нортвуд Кресент, Дублин 9 D09 T665, Ирландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Санофи Россия».
125375, г. Москва, ул. Тверская, 22.
Телефон: +7 800 551-04-02

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17585
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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