ЛП-№(011038)-(РГ-RU) от 22.07.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(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, гранулы.
Оркамби, 188 мг + 150 мг, гранулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Оркамби, 125 мг + 100 мг, гранулы.
Каждое саше содержит 125 мг ивакафтора и 100 мг лумакафтора.
Оркамби, 188 мг + 150 мг, гранулы.
Каждое саше содержит 188 мг ивакафтора и 150 мг лумакафтора.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия (см. раздел 4.4), натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы
Гранулы от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оркамби, гранулы, показан для лечения муковисцидоза у детей в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR* (эффективность и безопасность препарата Оркамби установлены только у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*).

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

Дети 2 лет и старше
Таблица 1. Рекомендации по режиму дозирования для пациентов в возрасте 2 лет и старше

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Возраст	Масса тела	Дозировка	Доза (каждые 12 ч)	
			Утро	Вечер
Детский возраст 2–5 лет	<14 кг	ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг	1 саше	1 саше
	≥14 кг	ивакафтор 188 мг + лумакафтор 150 мг	1 саше	1 саше
6 лет и старше	Информация по дозированию представлена в ОХЛП лекарственного препарата Оркамби, таблетки, покрытые пленочной оболочкой			

Пациенты могут начать лечение в любой день недели.

Пропущенная доза

Если с момента пропуска дозы прошло менее 6 ч, пропущенную дозу препарата Оркамби необходимо принять как обычно с жиросодержащей пищей. Если с момента пропуска дозы прошло более 6 ч, следует 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 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) — снижение 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 детей с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени

Возраст	Масса тела	Дозировка	Средней степени (класс В по Чайлд-Пью)		Тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью)	
			Утро	Вечер	Утро	Вечер
Детский возраст 2–5 лет	<14 кг	ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг	1 саше гранул для приема внутрь	1 саше гранул для приема	1 саше гранул для приема внутрь в	Доза не требуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	≥14 кг	ивакафтор 188 мг + лумакафтор 150 мг	каждый день	внутрь через день	сутки или реже*	

* Интервал между дозами должен быть изменен в соответствии с клиническим ответом и переносимостью.

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 саше через день на первой неделе приема препарата Оркамби . Впоследствии препарат Оркамби применяют в рекомендуемой суточной дозе (см. табл. 3).

Таблица 3. Рекомендации по началу лечения у пациентов, принимающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A

Возраст	**Масса тела**	**Дозировка**	**1-я неделя лечения**	**2-я неделя лечения**
Детский возраст 2–5 лет	<14 кг	ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг	1 саше через день, т. е. в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й день	С 8-го дня следует принимать рекомендованную суточную дозу.
	≥14 кг	ивакафтор 188 мг + лумакафтор 150 мг		
6 лет и старше	Информация по дозированию представлена в ОХЛП лекарственного препарата Оркамби, таблетки, покрытые пленочной оболочкой			

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 саше через день на первой неделе возобновленного лечения. Впоследствии препарат Оркамби применяют в рекомендуемой суточной дозе.

Способ применения

Внутрь.
Каждое саше предназначен только для одноразового применения.
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).
Все содержимое каждого саше с гранулами следует смешать с одной чайной ложкой (5 мл) соответствующей возрасту мягкой пищи или жидкости, и всю смесь следует принять внутрь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Некоторые примеры мягкой пищи включают пюре из фруктов, ароматизированный йогурт или пудинг, а также молоко или сок. Пища должна быть комнатной температуры или холоднее. Было показано, что после смешивания препарат стабилен в течение одного часа, поэтому его следует принимать в течение этого периода.

Дети в возрасте от ≥ 1 года до < 2 лет

Не следует применять препарат Оркамби у детей в возрасте от ≥ 1 года до < 2 лет, для данных дозировок в связи с невозможностью обеспечить соответствующий этому возрасту режим дозирования.

Дети в возрасте от 0 до ≤ 1 лет

Безопасность и эффективность препарата Оркамби у детей в возрасте от 0 до ≤ 1 года не установлены. Данные отсутствуют.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов лекарственного препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Генотипирование

Пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации F508del в гене CFTR
Препарат Оркамби не эффективен 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.

Пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации, связанные с открытием канала (класса III,) в гене CFTR
Препарат Оркамби не изучался у пациентов с муковисцидозом, имеющим 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 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

В клинических исследованиях нежелательные явления со стороны дыхательной системы (в т. ч. дискомфорт в грудной клетке, одышка, бронхоспазм и нарушение дыхания) в начале лечения наблюдались чаще у пациентов, получавших препарат Оркамби, чем в группе плацебо. В некоторых случаях, особенно у пациентов с относительным прогнозируемым объемом форсированного выдоха (ОФВ) <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 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 препарата Оркамби с чувствительными субстратами изофермента CYP3A или субстратами изофермента CYP3A с узким терапевтическим диапазоном не рекомендуется (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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. раздел 4.5).

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.

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.

Содержание натрия

Каждая доза данного лекарственного препарата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически его не содержит.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.
При одновременном применении с умеренными или слабыми ингибиторами изофермента CYP3A, коррекция дозы не требуется.

Индукторы изофермента CYP3A
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).
При одновременном применении с умеренными или слабыми индукторами изофермента CYP3A коррекция дозы не требуется.

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 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 препарата Оркамби с субстратами *P*-гликопротеина (например, с дигоксином) может изменить экспозицию этих субстратов.

Субстраты изоферментов CYP2B6 и CYP2C

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия

В Таблице 4 представлено установленное или прогнозируемое влияние препарата Оркамби на другие лекарственные средства или влияние других лекарственных средств на препарат Оркамби. 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 4 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 4. 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:		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
монтелукаст	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ монтелукаста вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9	Коррекция дозы препарата Оркамби не требуется. Коррекция дозы монтелукаста не требуется. В соответствующих случаях 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 *P*- гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы фексофенадина. Препарат Оркамби может изменять экспозицию фексофенадина.
Антибиотики:		
кларитромицин, телитромицин	↔ лумакафтор; ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином и телитромицином ↓ кларитромицина, телитромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Коррекции дозы препарата Оркамби, 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, уже принимающих кларитромицин или телитромицин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		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 грибковых инфекций, в случае если применение таких препаратов необходимо. Препарат Оркамби может снижать экспозицию данных противогрибковых средств, что может снижать их эффективность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
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; ↓ рифабутина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение препарата Оркамби одновременно с данными противотуберкулезными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффек-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		тивность препарата Оркамби. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза рифабутина. Препарат Оркамби может снижать экспозицию рифабутина, что может снижать его эффективность.
	↔ рифампицин, рифапентин	
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 одновременном приеме с препаратом Оркамби. Препарат Оркамби может снижать экспозицию гормональных контрацептивов, что может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		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. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффек-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
		тивность 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 следует мониторировать 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 препаратом Оркамби следует проводить соответствующий клинический мониторинг. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы дабигатрана. Препарат Оркамби может изменять экспозицию дабигатрана.
Антидепрессанты:		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: Лекарственный препарат	**Эффект**	**Комментарий для клинического применения**
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 Р-гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ранитидина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(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 16.07.2025 № 17689
(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 дозойдля 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 нежелательным реакциями, с которыми сталкивались пациенты в возрасте 12 лет и старше, получавшие ивакафтор + лумакафтор 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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 5. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	часто	нерегулярные менструации
		дисменорея
		метроррагия
	нечасто	меноррагия
		аменорея
		полименорея
		олигоменорея
Лабораторные и инструментальные данные	часто	повышение активности креатинфосфокиназы
	нечасто	повышенное артериальное давление

* Зарегистрировано у 1 пациента из 738.
† 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 х 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 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.

Во время 24-недельного открытого клинического исследования III фазы с участием 60 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет (исследование 8), частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ или АСТ) >8, >5 и >3 × ВГН составила 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) и 15,0 % (9/60). Ни у одного пациента не отмечалось повышения общего билирубина >2 × ВГН. Три пациента прекратили терапию препаратом Оркамби 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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 дефект клеточного процессинга и транспорта и, как следствие, снижение его количества на поверхности клетки. Небольшое количество белка F508del-CFTR, которое достигает поверхности клетки, имеет более низкую способность открывать каналы (дефектную воротную активность).
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакодинамика

Влияние на хлориды пота

Изменение содержания хлоридов в поте при применении препарата Оркамби оценивалось в 24-недельном открытом клиническом исследовании фазы III (исследование 8) у 60 пациентов с муковисцидозом в возрасте 2–5 лет (гомозиготных по мутации *F508del*), которые получали ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг каждые 12 часов или комбинацию ивакафтор 188 мг + лумакафтор 150 мг каждые 12 часов в течение 24 недель. Лечение препаратом Оркамби приводило к снижению содержания хлоридов в поте в период с недели 4 по неделю 24. Среднее абсолютное изменение содержания хлоридов в поте на неделе 24 по сравнению с исходным уровнем составило -31,7 ммоль/л (95% ДИ: 35,7–27,6; P <0,0001). Кроме того, концентрация хлоридов в поте определялась после 2-недельного периода отмывки, чтобы оценить ответ на отмену препарата. Среднее абсолютное изменение концентрации хлоридов в поте с недели 24 по неделю 26 после 2-недельного периода отмывки показало увеличение концентрации на 33,0 ммоль/л (95% ДИ: 28,9–37,1; P <0,0001). Это изменение представляет собой возврат к исходному уровню после периода вымывания препарата.

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 исследовании с плацебо и активным контролем (400 мг моксифлоксацина), 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 длительности интервала QTc не наблюдалось.

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 ивакафтора и лумакафтора у здоровых добровольцев обычно достигалась приблизительно через 7 дней лечения с коэффициентом накопления около 1,9 для лумакафтора. Экспозиция ивакафтора в равновесном состоянии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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: $AUC_{(0\text{-}12\ ч)}$ 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 $AUC_{(0\text{-}12\ ч)}$ 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 ивакафтора при приеме в комбинации с лумакафтором повышается приблизительно в 3 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 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.

Биотрансформация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 ($t_{1/2}$) составляет около 26 ч. Кажущийся клиренс (Cl/F) лумакафтора (коэффициент вариации, выраженный в %) у пациентов с муковисцидозом в типичных случаях оценивается как 2,38 л/ч (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 (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 препарата Оркамби 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 ($AUC_{(0\text{-}12ч)}$ 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 1 саше каждое утро и 1 саше вечером через день. 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 у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по классификации Чайлд-Пью, 10–15 баллов) не проводились, но ожидается, что экспозиция будет выше, чем у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поэтому у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препарат Оркамби следует применять в сниженной дозировке, в зависимости от веса пациента и в соответствии с рекомендациями по коррекции дозы у детей от 2 лет с печеночной недостаточностью.

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 6.

Таблица 6. Средняя (стандартное отклонение (SD)) экспозиция ивакафтора и лумакафтора по возрастным группам

Возрастная группа	**Доза**	**Средняя (SD) AUC_{ss} лумакафтора** (мкг×ч/мл)	**Средняя (SD) AUC_{ss} ивакафтора** (мкг×ч/мл)
Детский возраст 2–5 лет и масса тела менее 14 кг	Одно саше ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг каждые 12 ч	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Детский возраст 2–5 лет и масса тела 14 кг или более	Одно саше ивакафтор 188 мг + лумакафтор 150 мг каждые 12 ч	217 (48,6)	5,90 (1,93)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Повидон К30

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.07.2025 № 17689
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Не храните при температуре выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Саше с массой наполнения 331,1 мг (для дозировки 125 мг + 100 мг) и 497,4 мг (для дозировки 188 мг + 150 мг) из фольги ламинированной многослойной (биаксиально ориентированный полиэтилентерефталат/ полиэтилен/фольга/ полиэтилен). По 14 саше в индивидуальный вкладыш-держатель для саше. По 4 индивидуальных вкладыша-держателя вместе с одной инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную коробку, на которую нанесены стикеры контроля первого вскрытия с двух сторон.

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

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