

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оркамби®

Регистрационный номер: ЛП-007000

Торговое наименование: Оркамби®.

Международное непатентованное наименование: Ивакафтор + Лумакафтор.

Лекарственная форма: гранулы

Состав:

Компонент	Содержание в миллиграммах в 1 саше с дозировкой	
	125 мг + 100 мг	188 мг + 150 мг
<i>Действующие вещества</i>		
Ивакафтор, высушенная дисперсия, состоящая из:	156,3	235,0
Ивакафтора	125,0	188,0
Гипромеллозы ацетата сукцината	30,5	45,8
Натрия лаурилсульфата	0,8	1,2
Лумакафтор	100,0	150,0
<i>Вспомогательные вещества</i>		
Целлюлоза микрокристаллическая	54,3	81,6
Кроскармеллоза натрия	6,3	9,4
Натрия лаурилсульфат	3,3	5,0
Повидон К30	10,9	16,4
Общая масса гранул	331,1	497,4

Описание:

Гранулы от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний органов дыхания.

Код АТХ: R07AX30.

Фармакологические свойства:

Механизм действия

Белок *CFTR*, продукт гена *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе) представляет собой хлорный канал, присутствующий на поверхности эпителиальных клеток большого количества органов. Мутация *F508del* гена *CFTR* вызывает главным образом нарушение процесса сворачивания белка *CFTR*, приводя к дефекту процессинга и транспорта и, как следствие, снижению его количества на поверхности клетки. Небольшое количество белка *F508del-CFTR*, которое достигает поверхности клетки, менее стабильно и имеет низкую способность открытия канала (дефектная воротная активность) по сравнению с белком *CFTR* дикого типа.

Ивакафтор представляет собой потенциатор белка *CFTR*, облегчает перенос хлора, повышая способность открытия канала (или гейтинг) белка *CFTR* 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 ивакафтора и лумакафтора приводит к увеличению количества и повышению функциональной активности белка *F508del-CFTR* на поверхности клетки, способствуя усилению переноса ионов хлора.

Фармакодинамика

- Влияние на хлориды пота:

- Изменение содержания хлорида пота в ответ на применение препарата ивакафтор+лумакафтор 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 ивакафтор+лумакафтор приводило к снижению содержания хлорида пота в период с недели 4 по неделю 24. Среднее абсолютное изменение содержания хлорида пота 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 хлорида пота определялась после 2-недельного периода отмывки, чтобы оценить ответ на отмену препарата. Среднее абсолютное изменение хлорида пота 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 комбинацию ивакафтор+лумакафтор, 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 комбинацию ивакафтор+лумакафтор 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 QTс 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 QTс не наблюдалось.

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 по истечению приблизительно 7 дней лечения с коэффициентом накопления около 1,9 для лумакафтора. Экспозиция ивакафтора в равновесном состоянии была ниже, чем в первый день, благодаря индуцирующему эффекту лумакафтора на изофермент CYP3A.

После перорального приема ивакафтора 250 мг + лумакафтора 400 мг каждые 12 ч с пищей средние (стандартное отклонение) фармакокинетические параметры ивакафтора и лумакафтора в равновесном состоянии у пациентов с муковисцидозом составили: AUC_{0-12 ч} и максимальная концентрация (C_{max}) – 198 (64,8) мкг*ч/мл и 25,0 (7,96) мкг/мл для лумакафтора, соответственно, и 3,66 (2,25) мкг*ч/мл и 0,602 (0,304) мкг/мл для ивакафтора, соответственно.

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

- **абсорбция:** после многократного перорального приема лумакафтора экспозиция в целом повышалась пропорционально дозировке в диапазоне от 50 мг до 1000 мг каждые 24 ч. Экспозиция лумакафтора повышалась приблизительно в 2 раза при приеме с пищей с высоким содержанием жиров по сравнению с приемом препарата натощак. Медиана (диапазон) времени достижения максимальной концентрации (T_{\max}) лумакафтора составляет приблизительно 4 ч (2,0; 9,0) при приеме с пищей.

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

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

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

- **метаболизм:** ивакафтор метаболизируется в значительной степени. Данные *in vitro* и *in vivo* показали, что ивакафтор в основном метаболизируется при участии изофермента CYP3A. Метаболиты M1 и M6 являются двумя основными метаболитами ивакафтора у человека. Активность метаболита M1 составляет приблизительно 1/6 от таковой ивакафтора, и он считается фармакологически активным. Активность метаболита M6 составляет менее 1/50 таковой ивакафтора, и он не рассматривается в качестве фармакологически активного метаболита.

Лумакафтор незначительно метаболизируется и выводится из организма человека через кишечник в неизменном виде. Данные *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что лумакафтор

в основном метаболизируется путем окисления и глюкуронирования.

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

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

- Фармакокинетика в особых группах пациентов

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

- Исследования не проводились у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов), но ожидается, что экспозиция будет выше, чем у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поэтому у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью комбинацию ивакафтор+лумакафтор следует применять с осторожностью в максимальной дозе 1 саше или менее в день после тщательной оценки соотношения риска и пользы лечения пациентов с тяжелыми печеночными нарушениями.
- *Почечная недостаточность:* фармакокинетические исследования комбинации ивакафтор+лумакафтор не проводились у пациентов с нарушением функции почек.

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

- *Пол:* влияние пола оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа данных клинических исследований применения лумакафтора в комбинации с ивакафтором. Результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах лумакафтора и ивакафтора между мужчинами и женщинами. Отсутствует необходимость коррекции дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор в зависимости от пола.
- *Детский возраст:* популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал сходную со взрослыми экспозицию у детей. Информация представлена в таблице 1.

Таблица 1: Средняя (SD) экспозиция ивакафтора и лумакафтора по возрастным группам

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

Показания к применению

- Комбинация ивакафтор+лумакафтор показана для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR* (эффективность и безопасность комбинации ивакафтор+лумакафтор установлена только у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим или к любому компоненту препарата;
- Детский возраст до 2 лет.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

- Беременность

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

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

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

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

- Период грудного вскармливания

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

превышает потенциальный риск для младенца, находящегося на грудном вскармливании.

-Фертильность

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

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

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

Способ применения и дозы

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

Препарат предназначен для приема внутрь.

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.

Начало приема препарата возможно в любой день недели.

Необходимо употреблять жиросодержащую пищу непосредственно перед или сразу после приема препарата.

Некоторые примеры мягкой пищи включают пюре из фруктов, ароматизированный йогурт или пудинг, а также молоко или сок. Пища должна быть комнатной температуры или холоднее. Каждое саше предназначено только для однократного применения. Было показано, что после смешивания препарат стабилен в течение одного часа, поэтому его

следует принимать в течение этого периода.

Стандартные дозы для пациентов в возрасте 2 лет и старше приведены в таблице 2.

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

Возраст	Доза	Общая суточная доза
Детский возраст 2-5 лет и масса тела менее 14 кг	Одно саше ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг каждые 12 ч	ивакафтор 250 мг + лумакафтор 200 мг
Детский возраст 2-5 лет и масса тела 14 кг или более	Одно саше ивакафтор 188 мг + лумакафтор 150 мг каждые 12 ч	ивакафтор 376 мг + лумакафтор 300 мг

Пропущенная доза:

Если с момента пропуска дозы прошло менее 6 ч, пропущенную дозу комбинации ивакафтор+лумакафтор необходимо принять как обычно с жиросодержащей пищей. Если с момента пропуска дозы прошло более 6 ч, пациент должен подождать и принять препарат в запланированное время приема очередной дозы. Не следует принимать удвоенную дозу, чтобы восполнить пропуск очередной дозы.

Особые группы пациентов

- Пациенты с печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) – коррекции дозы не требуется; При печеночной недостаточности средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендовано снижение дозы;

Исследования с участием пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводились, однако ожидается, что экспозиция у таких пациентов будет выше, чем у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести. Поэтому после оценки рисков и пользы от лечения рекомендуется применять комбинацию ивакафтор+лумакафтор с осторожностью в сниженной дозе.

Рекомендации по коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью см. в таблице 3.

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

Степень выраженности печеночной недостаточности	Коррекция дозы	Общая суточная доза
Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью)	Коррекция дозы не требуется	<ul style="list-style-type: none">детский возраст 2-5 лет и масса тела < 14 кг:<ul style="list-style-type: none">ивакафтор 250 мг+лумакафтор 200 мгдетский возраст с 2-5 лет и масса тела ≥ 14 кг:<ul style="list-style-type: none">ивакафтор 376 мг+лумакафтор 300 мг

Печеночная недостаточность средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью)	<i>1 саше каждое утро и 1 саше вечером через день</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>детский возраст 2-5 лет и масса тела < 14 кг:</i> День 1: ивакафтор 250 мг +лумакафтор 200 мг День 2: ивакафтор 125 мг +лумакафтор 100 мг
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>детский возраст с 2-5 лет и масса тела ≥ 14 кг:</i> День 1: ивакафтор 376 мг +лумакафтор 300 мг День 2: ивакафтор 188 мг +лумакафтор 150 мг
Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью)	<i>1 саше в сутки (или реже)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>детский возраст 2-5 лет и масса тела < 14 кг:</i> - ивакафтор 125 мг +лумакафтор 100 мг
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>детский возраст 2-5 лет и масса тела ≥ 14 кг:</i> - ивакафтор 188 мг +лумакафтор 150 мг

- Пациенты с почечной недостаточностью

При легкой и средней степени почечной недостаточности коррекции дозы не требуется;

При тяжелой почечной недостаточности ($КК \leq 30$ мл/мин) или терминальной стадии заболевания почек рекомендуется применять препарат с осторожностью.

- Детский возраст

Безопасность и эффективность применения комбинации ивакафтор+лумакафтор у детей в возрасте до 2 лет не изучалась.

- Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет):

Безопасность и эффективность применения комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов в возрасте 65 лет и старше не изучалась.

- Одновременный прием с ингибиторами изофермента СУР3А

Коррекции дозы не требуется, если ингибиторы изофермента СУР3А начинают применять у пациентов, уже получающих комбинацию ивакафтор+лумакафтор. Однако если комбинация ивакафтор+лумакафтор применяется у пациентов, уже получающих мощные ингибиторы изофермента СУР3А (в т.ч. итраконазол), то необходимо снизить дозу комбинации ивакафтор+лумакафтор до 1 саше через день на первой неделе приема комбинации. Впоследствии комбинацию применяют в рекомендуемой суточной дозе.

Если лечение комбинацией ивакафтор+лумакафтор прерывается более чем на 1 неделю, а затем возобновляется на фоне приема мощного ингибитора изофермента СУР3А, то необходимо снизить дозу комбинации ивакафтор+лумакафтор до 1 саше через день на первой неделе возобновленного лечения. Впоследствии комбинацию применяют в

рекомендуемой суточной дозе.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые встречались в III фазе клинических исследований, были одышка (14,0 % по сравнению с 7,8 % в группе плацебо), диарея (11,0 % по сравнению с 8,4 % в группе плацебо) и тошнота (10,2 % по сравнению с 7,6 % в группе плацебо).

Серьезные нежелательные реакции включали гепатобилиарные нарушение, например, повышение активности «печеночных» трансаминаз (ферментов печени), холестатический гепатит и печеночная энцефалопатия.

Перечень нежелательных реакций.

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

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

Системно-органный класс	Частота	Побочные реакции
Инфекции и инвазии	часто	Инфекция верхних дыхательных путей, ринит
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	нечасто	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	Головная боль
	нечасто	Печеночная энцефалопатия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	очень часто	Заложенность носа, одышка, влажный кашель, увеличение количества мокроты
	часто	Нарушение дыхания, боль в ротоглотке, ринорея, бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	Диарея, тошнота, боль в верхней части живота
	часто	Метеоризм, рвота
Нарушения со стороны	часто	Повышение активности «печеночных»

печени и желчевыводящих путей		трансаминаз
	нечасто	Холестатический гепатит**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	Кожная сыпь
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз	часто	Нерегулярные менструации, дисменорея, метроррагия
	нечасто	Меноррагия, аменорея, полименорея, олигоменорея
Лабораторные исследования	часто	Повышение активности креатинфосфокиназы
	нечасто	Повышенное артериальное давление

*- один пациент из 738

** - 2 пациента из 738

Дополнительная информация об отдельных нежелательных реакциях, полученных в ходе исследований, приведена ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

- Реакции со стороны гепатобилиарной системы

Во время 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (исследования 1 и 2) частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ или АСТ) > 8 , > 5 и $> 3 \times$ верхних границ нормы (ВГН) составляла 0,8%, 2,0% и 5,2% у пациентов, получавших комбинацию ивакафтор/лумакафтор, и 0,5%, 1,9% и 5,1% у пациентов, получавших плацебо. Частота развития нежелательных реакций, связанных с повышением активности «печеночных» трансаминаз, составила 5,1% и 4,6% у пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор и плацебо соответственно. У 7 пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор, наблюдались серьезные нежелательные реакции со стороны печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз, в т.ч. у 3 с одновременным повышением общего билирубина. После отмены комбинации ивакафтор+лумакафтор показатели функции печени вернулись к исходному уровню или значительно улучшились у всех пациентов. Несмотря на наличие иных причин, возможность повреждения печени при приеме комбинации ивакафтор+лумакафтор не может быть полностью исключена (см. раздел «Особые указания»).

Из 7 пациентов с циррозом печени и/или портальной гипертензией в анамнезе, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор в плацебо-контролируемом исследовании III фазы, ухудшение функции печени с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина и печеночной энцефалопатией

наблюдалось только у одного пациента через 5 дней после начала приема препарата и разрешилось после прекращения лечения комбинацией ивакафтор+лумакафтор (см. раздел «Особые указания»).

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

Во время 24-недельного плацебо-контролируемого исследования III фазы с участием 204 пациентов в возрасте 6 – 11 лет (исследование 7), частота максимального повышения АЛТ или АСТ > 8 , > 5 и > 3 x ВГН составила 2,0 %, 3,0 % и 7,9 % у пациентов, принимавших плацебо. Ни у одного пациента не было отмечено повышение общего билирубина > 2 x ВГН. 2 пациента из группы, принимавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор и 2 пациента из группы, принимавших плацебо, прекратили лечение вследствие повышения активности «печеночных» трансаминаз.

Во время 24-недельного открытого клинического исследования III фазы у 60 пациентов в возрасте 2-5 лет (исследование 8) частота максимального повышения активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ или АСТ) > 8 , > 5 и > 3 x ВГН составила 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) и 15,0% (9/60). Ни у одного пациента не было отмечено повышение общего билирубина > 2 x ВГН. 3 пациента полностью прекратили лечение комбинацией ивакафтор/лумакафтор вследствие повышения активности «печеночных» трансаминаз.

- Нарушения со стороны органов дыхания

В ходе 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (исследование 1 и 2) частота нежелательных реакций со стороны органов дыхания (в т.ч. дискомфорт в грудной клетке, одышка и нарушение дыхания) составила 26,3% в группе ивакафтор+лумакафтор, и 17,0% в группе плацебо. Частота данных явлений была выше у пациентов с более низким объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) до начала лечения. Приблизительно 3/4 событий развивались в течение первой недели лечения и разрешались у большинства пациентов без необходимости прерывания или прекращения лечения. В основном они были несерьезными и по степени тяжести - легкими или средней степени (см. раздел «Особые указания»).

В ходе 24-недельного открытого клинического исследования IIIb фазы (исследование 6) у 46 пациентов в возрасте от 12 лет и старше с тяжёлым поражением легких (относительный

прогнозируемый ОФВ₁ <40) [среднее значение относительного прогнозируемого ОФВ₁ 29,1 исходно (диапазон: от 18,3 до 42,0)], частота нежелательных явлений со стороны органов дыхания составила 65,2%. В подгруппе 28 пациентов, лечение которых было начато с полной дозой комбинации ивакафтор+лумакафтор (2 таблетки каждые 12 ч), частота развития нарушений со стороны органов дыхания составила 71,4%, а у 18 пациентов, лечение которых было начато в сниженной дозе (1 таблетка каждые 12 ч первые 2 недели с последующим увеличением до полной дозы), эта частота составила 55,6%. Из пациентов, лечение у которых начали с полной дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор, только у одного пациента наблюдалось серьезная нежелательная реакция со стороны дыхательной системы, у 3-х пациентов впоследствии доза была снижена, и 3 пациента прекратили лечение. Отсутствовали случаи развития серьезных нежелательных реакций, снижения дозы или прекращения лечения у пациентов, когда терапия была начата с половинной дозы. Во время 24-недельного открытого исследования фазы 3 (исследование 5) у 58 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет (средняя базовая линия ррFEV₁ составляла 91,4), частота респираторных нежелательных реакций составила 6,9 % (4/58).

Во время 24-недельного плацебо-контролируемого исследования III фазы (исследование 7) у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет (средняя базовая линия ррFEV₁ составляла 89,8), частота респираторных нежелательных составила 18,4 % у пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор и 12,9 % у пациентов, получавших плацебо. Наблюдалось снижение ррFEV₁ в начале терапии во время серии измерений спирометрии. Абсолютное изменение значения за 4 – 6 часов до приема первой дозы до последней дозы составило - 7,7 в 1-й день и - 1,3 в 15-й день у пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор. Снижение пост-дозы было устранено к 16 неделе.

- Нарушения менструального цикла

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

- Повышение артериального давления (АД)

В ходе 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы (Исследования 1 и 2) нежелательные реакции, связанные с повышением АД (в т.ч. гипертония), наблюдались у

0,9% (7/738) пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор, и ни у одного пациента из группы, получавшей плацебо.

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

Доля пациентов, у которых значение САД >140 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст., как минимум в двух случаях, составила 3,4% и 1,5% в группе пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор соответственно, по сравнению с 1,6% и 0,5% у пациентов, получавших плацебо.

Пострегистрационный опыт применения

- Печеночная недостаточность

В пострегистрационном периоде у пациентов с муковисцидозом с ранее существовавшим циррозом печени с портальной гипертензией, которые получали комбинацию ивакафтор+лумакафтор, регистрировались случаи декомпенсации функции печени, включая печеночную недостаточность, приводящую к летальному исходу. В случае назначения комбинации ивакафтор+лумакафтор у данной группы пациентов за ними должен быть установлен надлежащий мониторинг после начала терапии, а дозировка должна быть снижена.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Ивакафтор является слабым ингибитором изофермента CYP3A при применении в качестве монотерапии.

Лумакафтор является мощным индуктором изофермента CYP3A. Одновременное применение лумакафтора с ивакафтором, являющегося чувствительным субстратом изофермента CYP3A, снижает экспозицию ивакафтора приблизительно на 80%.

Возможное влияние других лекарственных препаратов на комбинацию ивакафтор+лумакафтор

- Ингибиторы изофермента CYP3A

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

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A у пациентов, принимающих в настоящее время комбинацию ивакафтор+лумакафтор, коррекция дозы не требуется. Тем не менее, если лечение комбинацией ивакафтор+лумакафтор начинается у пациентов, принимающих мощный ингибитор CYP3A, дозу следует снизить. Коррекция дозы не рекомендуется при одновременном применении с умеренными или слабыми ингибиторами изофермента CYP3A.

- Индукторы изофермента CYP3A

Одновременное применение комбинации ивакафтор+лумакафтор с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A, оказывало минимальное влияние на экспозицию лумакафтора, но снижало экспозицию ивакафтора (AUC) на 57%, поэтому одновременное применение комбинации ивакафтор+лумакафтор с мощными индукторами изофермента CYP3A не рекомендуется.

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

Возможное влияние комбинации ивакафтор+лумакафтор на другие лекарственные средства

- Субстраты изофермента CYP3A

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

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

- Субстраты P-гликопротеина

Исследования *in vitro* показали, что лумакафтор потенциально может как ингибировать, так

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

- Субстраты изоферментов CYP2B6 и CYP2C

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

-Взаимодействие комбинации ивакафтор + лумакафтор с белками-переносчиками

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

Установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия

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

Рекомендации, представленные в графе «Комментарий для клинического применения» в таблице 5, основаны на исследованиях лекарственного взаимодействия, клинической

значимости или прогнозируемых взаимодействиях с точки зрения путей элиминации. Лекарственные взаимодействия, которые имеют наибольшее клиническое значение, перечислены в первую очередь.

Таблица 5. Установленное или другое потенциально значимое лекарственное взаимодействие – рекомендации по дозировке при применении комбинации ивакафтор+лумакафтор с другими лекарственными препаратами

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: название лекарственного препарата	Эффект	Комментарий для клинического применения
Лекарственные средства, взаимодействие с которыми имеет наибольшее клиническое значение		
Противоаллергические лекарственные средства: - монтелукаст	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ монтелукаста вследствие индукции лумакафтора изоферментов CYP3A/2C8/2C9	При совместном применении с монтелукастом коррекция дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор не требуется. Коррекция дозы монтелукаста не требуется. В соответствующих случаях требуется клинический мониторинг, поскольку применение комбинации ивакафтор+лумакафтор может снижать экспозицию монтелукаста, что может снизить его эффективность.
• фексофенадин	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ или ↑ фексофенадина вследствие потенциальной индукции или ингибирования P-гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы фексофенадина. Комбинация ивакафтор+лумакафтор может изменять экспозицию фексофенадина.
Антибиотики: - кларитромицин; - телитромицин	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином и телитромицином ↓ кларитромицина, телитромицина вследствие индукции лумакафтора изофермента CYP3A	Коррекции дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор не требуется, если кларитромицин или телитромицин начинают применяться у пациентов, в настоящее время уже принимающих комбинацию ивакафтор+лумакафтор. Доза комбинации ивакафтор+лумакафтор 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. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может снижать экспозицию кларитромицина и телитромицин, что может снижать их эффективность.

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: название лекарственного препарата	Эффект	Комментарий для клинического применения
- эритромицин	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A эритромицином	При одновременном применении с эритромицином коррекции дозы комбинации ивакафтор+ лумакафтор не требуется.
	↓ эритромицина вследствие индукции лумакафтора изофермента CYP3A	В качестве альтернативы эритромицину может рассматриваться азитромицин. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может снижать экспозицию эритромицина, что может снижать его эффективность.
Противоэпилептические лекарственные средства: <ul style="list-style-type: none"> - карбамазепин; - фенобарбитал; - фенитоин 	↔ лумакафтора ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противоэпилептическими средствами	Применение комбинации ивакафтор+ лумакафтор одновременно с данными противосудорожными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора и противоэпилептических средств может быть значительно снижена, что может снизить эффективность как ивакафтора, так и противоэпилептических средств.
↓ карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина вследствие индукции лумакафтора изофермента CYP3A		
Противогрибковые лекарственные средства: <ul style="list-style-type: none"> - итраконазол; - кетоконазол; - позаконазол; - вориконазол 	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A противогрибковыми средствами	Коррекции дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор не требуется, если противогрибковые средства начинают применяться у пациентов, в настоящее время уже принимающих комбинацию ивакафтор+лумакафтор.
	↓ итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола вследствие индукции лумакафтора изофермента CYP3A	Доза комбинации ивакафтор+лумакафтор должна быть снижена до 1 капсулы через день в течение 1-й недели терапии в случае, если лечение начато у пациентов, в настоящее время принимающих данные противогрибковые средства.
	↓ позаконазола, вследствие индукции лумакафтора уридиндифосфат глюконозилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза)	Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор одновременно с данным противогрибковым средством не рекомендуется. Пациентов следует тщательно мониторировать на предмет прорывных грибковых инфекций, в случае если применение таких препаратов необходимо. Комбинация ивакафтор+лумакафтор может снижать экспозицию противогрибковых средств, что может снижать их эффективность.
- флуконазол	↔ лумакафтор	При одновременном применении с

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: название лекарственного препарата	Эффект	Комментарий для клинического применения
	<p>↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A флуконазолом</p>	<p>флуконазолом коррекции дозы комбинации ивакафтор+лумакафтор не требуется.</p>
	<p>↓ флуконазола вследствие индукции лумакафтора; флуконазол выводится в основном путем почечной экскреции в неизменном виде; тем не менее, небольшое снижение экспозиции флуконазола наблюдается при одновременном применении с мощными индукторами</p>	<p>Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза флуконазола. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может снижать экспозицию флуконазола, что может снижать его эффективность.</p>
<p>Противовоспалительные лекарственные средства: - ибупрофен</p>	<p>↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ ибупрофена вследствие индукции лумафактора изоферментов CYP3A/2C8/2C9</p>	<p>Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза ибупрофена. Комбинация ивакафтор+лумакафтор может снижать экспозицию ибупрофена, что может снижать его эффективность.</p>
<p>Противотуберкулезные лекарственные средства: - рифабутин; - рифампицин*; - рифапентин</p>	<p>↔ лумафактор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противотуберкулезными средствами ↓ рифабутин вследствие индукции лумафактора изофермента CYP3A ↔ рифампицин, рифапентин</p>	<p>Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор одновременно с данными противотуберкулезными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность комбинации ивакафтор+ лумакафтор. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза рифабутин. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может снижать экспозицию рифабутин, что может снижать его эффективность.</p>
<p>Бензодиазепины: - мидазолам, триазолам</p>	<p>↔ ивакафтор, лумафактор ↓ мидазолама, триазолама вследствие индукции лумафактора изофермента CYP3A</p>	<p>Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор одновременно с данными бензодиазепинами не рекомендуется. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может снижать экспозицию мидазолама, триазолама, что может снижать их эффективность.</p>
<p>Гормональные контрацептивы: - этинилэстрадиол; - норэтистерон;</p>	<p>↓ этинилэстрадиола, норэтистерона, др. прогестеронов вследствие индукции лумакафтора</p>	<p>Гормональные контрацептивы, в т.ч. пероральные, инъекционные, трансдермальные и имплантируемые не следует рассматривать в качестве</p>

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: название лекарственного препарата	Эффект	Комментарий для клинического применения
- другие прогестероны	изофермента СУР3А/УДФ-глюкуронилтрансферазы	эффективного метода контрацепции при одновременном приеме с комбинацией ивакафтор+лумакафтор. Комбинация ивакафтор+лумакафтор 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 лумакафтора изофермента СУР3А	Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор одновременно с данными иммунодепрессантами не рекомендуется. Комбинация ивакафтор+лумакафтор может снижать экспозицию данных иммунодепрессантов, что может снижать их эффективность. Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов с пересадкой органов не изучено.
Ингибиторы протонной помпы: - эзомепразол; - лансопразол; - омепразол	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ эзомепразола, лансопразола, омепразола вследствие индукции лумакафтора изофермента СУР3А/2С19	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных ингибиторов протонной помпы. Комбинация ивакафтор+лумакафтор может снижать экспозицию данных ингибиторов протонной помпы, что может снижать их эффективность.
Растительные препараты: - зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента СУР3А Зверобоем продырявленным	Одновременное применение комбинации ивакафтор+лумакафтор со зверобоем продырявленным не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность комбинации ивакафтор+лумакафтор.
Другие клинически значимые взаимодействия		
Противоаритмические лекарственные средства: - дигоксин	↔ ивакафтор, лумакафтор ↑ или ↓ дигоксина вследствие потенциальной индукции или ингибирования Р-гликопротеина	Необходимо мониторировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови с титрацией дозы для получения желаемого клинического эффекта. Комбинация ивакафтор+лумакафтор может изменять экспозицию дигоксина.
• антикоагулянты: - дабигатран	↔ ивакафтор, лумакафтор ↑ или ↓ дабигатрана вследствие потенциальной индукции или ингибирования Р-гликопротеина	При совместном применении с комбинацией ивакафтор + лумакафтор следует проводить соответствующий клинический мониторинг. Для получения желаемого клинического эффекта

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: название лекарственного препарата	Эффект	Комментарий для клинического применения
		может потребоваться корректировка дозы дабигатрана. Комбинация ивакафтор+лумакафтор может изменять экспозицию дабигатрана.
Антикоагулянты: - варфарин	↔ ивакафтор, лумакафтор ↑ или ↓ варфарина вследствие потенциальной индукции или ингибирования лумакафтора изофермента CYP2C9	Международное нормализованное отношение (МНО) должно мониторироваться при одновременном применении варфарина и комбинации ивакафтор+лумакафтор. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может изменять экспозицию варфарина.
Взаимодействия с другими лекарственными препаратами, имеющие наибольшее клиническое значение		
Антидепрессанты: - циталопрам; - эсциталопрам; - сертралин	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ циталопрама, эсциталопрама, сертралина вследствие индукции лумакафтора изофермента CYP3A/2C19	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных антидепрессантов. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может снижать экспозицию данных антидепрессантов, что может снижать их эффективность.
- бупропион	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ бупропиона вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP2B6	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза бупропиона. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снизить экспозицию бупропиона, что может снизить его эффективность.
Системные глюкокортикостероиды: - метилпреднизолон; - преднизон	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ метилпреднизолона, преднизона вследствие индукции лумакафтора изофермента CYP3A	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных глюкокортикостероидов. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может снижать экспозицию метилпреднизолона, преднизона, что может снижать их эффективность.
Блокаторы гистаминовых рецепторов: - ранитидин	H₂- ↔ ивакафтор, лумакафтор ↑ или ↓ ранитидина вследствие потенциальной индукции или ингибирования р-гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ранитидина. Комбинация ивакафтор+ лумакафтор может изменять экспозицию ранитидина.
Пероральные гипогликемические средства: - репаглинид	↔ ивакафтор, лумакафтор ↓ репаглинида вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C8	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза репаглинида. Комбинация ивакафтор +лумакафтор может снизить экспозицию репаглинида, что может

Класс одновременно применяемого лекарственного средства: название лекарственного препарата	Эффект	Комментарий для клинического применения
		снижать его эффективность.
↑ - повышение, ↓ - снижение, ↔ - не изменяется. *на основании клинических исследований взаимодействия. Все другие указанные взаимодействия предполагаются.		

Ложноположительные результаты определения тетрагидроканнабинола в моче

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

Особые указания

Пациенты с прогрессирующими заболеваниями печени

У пациентов с муковисцидозом могут иметь место нарушения функции печени, в т.ч. прогрессирующие заболевания печени. У пациентов с муковисцидозом и циррозом печени с портальной гипертензией в анамнезе, получающих комбинацию ивакафтор+лумакафтор, сообщалось о декомпенсации функции печени, включая развитие печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Комбинацию ивакафтор+лумакафтор следует применять с осторожностью у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени и только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. При применении комбинации ивакафтор+лумакафтор такие пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением, дозировку необходимо снизить.

Нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы

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

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

В случае значительного повышения активности АЛТ или АСТ с/без одновременного повышенного билирубина [АЛТ или АСТ >5 ВГН, либо АЛТ или АСТ >3 x ВГН с

повышением билирубина $>2 \times \text{ВГН}$] применение комбинации ивакафтор+лумакафтор следует прекратить и проводить тщательный контроль показателей до нормализации состояния. После нормализации активности «печеночных» трансаминаз возобновление лечения возможно только после тщательной оценки пользы и риска применения.

Нежелательные явления со стороны дыхательной системы

Нежелательные явления со стороны дыхательной системы (в т.ч., дискомфорт в грудной клетке, одышка и нарушение дыхания) наблюдались чаще у пациентов в начале лечения комбинацией ивакафтор+лумакафтор по сравнению с теми, кто получал плацебо. Эти события привели к прекращению приема лекарств и могут быть серьезными, особенно у пациентов с относительным прогнозируемым $\text{ОФВ}_1(\text{в } \%) < 40$. Клинический опыт применения комбинации у пациентов с прогнозируемым $\text{ОФВ}_1(\text{в } \%) < 40$ ограничен, в связи с чем рекомендуется дополнительный мониторинг этих пациентов в начале терапии.

Преходящее снижение ОФВ_1 также наблюдалось у некоторых пациентов после начала приема комбинации ивакафтор+лумакафтор. Нет опыта начала лечения комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов с легочным обострением, и начинать лечение у пациентов с легочным обострением не рекомендуется.

Влияние на артериальное давление

Повышение АД наблюдалось у некоторых пациентов, получавших комбинацию ивакафтор+лумакафтор. Следует периодически контролировать АД у всех пациентов во время лечения.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Основываясь на экспозиции и 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, являющегося чувствительным субстратом изофермента CYP3A, снижает экспозицию ивакафтора приблизительно на 80%.

Возможное влияние других лекарственных препаратов на комбинацию ивакафтор+лумакафтор.

- Субстраты изофермента CYP3A

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

рекомендуется.

Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор может значительно снижать экспозицию гормональных контрацептивов, снижая тем самым их эффективность. Гормональные контрацептивы, включая пероральные, инъекционные, трансдермальные и имплантируемые, не должны рассматриваться как эффективный метод контрацепции при одновременном применении с комбинацией ивакафтор+лумакафтор.

- Мощные индукторы изофермента CYP3A

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

Катаракта

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

Почечная недостаточность

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

Пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации F508del в гене CFTR

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

Пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации класса III в гене CFTR

Комбинация ивакафтор+лумакафтор не изучалась у пациентов с муковисцидозом, имеющим мутации класса III в гене CFTR одном аллеле и мутацией F508del на другом аллеле или без нее. Поскольку экспозиция ивакафтора значительно снижается при

дозировке в комбинации с лумакафтором, этим пациентам не следует применять комбинацию ивакафтор+лумакафтор (см. раздел «С осторожностью»).

Пациенты после трансплантации органов

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Гранулы в саше, 125 мг + 100 мг; 188 мг + 150 мг.

По 331,1/497,4 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 пачку, на которую нанесены стикеры контроля первого вскрытия с двух сторон.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

При температуре не выше 30 °С.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Вертекс Фармасьютикалс (Ирландия) Лимитед, Ирландия

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

Производитель

Эйсика Куинборо Лимитед, Соединенное Королевство

Норт Роуд, Квинборо, ME11 5EL, Соединенное Королевство

Фасовщик (Первичная упаковка)

Алмак Фарма Сервисез Лимитед, Соединенное Королевство

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

Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)

Алмак Фарма Сервисез (Ирландия) Лимитед, Ирландия

Финнабэйр Индастриал Эстейт, Дандолк, графство Лаут, А91 Р9КD, Ирландия

Алмак Фарма Сервисез Лимитед, Соединенное Королевство

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

Выпускающий контроль качества

Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед, Соединенные Штаты Америки

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

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

АО «Санофи Россия».

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: +7 800 551-04-02

Руководитель регуляторного департамента

Евразийского региона

Котелевцева С.В.