

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арланса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нарлапревир.

Каждая таблетка содержит 100 мг нарлапревира.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от почти белого до жёлтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Арланса показан к применению у взрослых:

- для лечения хронического гепатита С (ХГС) генотипа 1 в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Арланса необходимо применять только в комбинации с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического вирусного гепатита С, и под тщательным мониторингом врача, обладающего достаточным опытом терапии гепатита С.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Арланса 200 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки. Препарат Арланса следует принимать с ритонавиром (100 мг) один раз в день во время еды в одно и то же время. Рекомендации по продолжительности курса терапии представлены в таблицах 1 - 3.

Продолжительность терапии

Таблица 1. Рекомендуемая продолжительность терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С генотипа 1.

Группа пациентов	Продолжительность терапии
Пациенты без цирроза печени, ранее не получавшие или получавшие противовирусную терапию ¹ .	12 недель терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином, затем дополнительно 12 недель терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Общая продолжительность лечения составляет 24 недели.

¹Пациенты, ранее получавшие терапию, включают пациентов с рецидивом или неэффективностью (включая отсутствие ответа или частичный ответ) предшествовавшей терапии интерфероном (пегилированным или непегилированным) с рибавирином или без него.

Выбор лекарственной формы и режима применения пэгинтерферона альфа и рибавирина должен осуществляться лечащим врачом.

Таблица 2. Рекомендуемая продолжительность терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С генотипа 1.

Группа пациентов	Продолжительность терапии
Пациенты без цирроза печени, ранее не получавшие противовирусную терапию.	12 недель терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром. Даклатасвир в дозе 60 мг применяется совместно с нарлапревиром и ритонавиром один раз в сутки.

Таблица 3. Рекомендуемая продолжительность терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и софосбувиром у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С генотипа 1.

Группа пациентов	Продолжительность терапии
Пациенты без цирроза печени, ранее не получавшие противовирусную терапию	12 недель терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и софосбувиром. Софосбувир 400 мг применяется совместно с нарлапревиром и ритонавиром один раз в сутки.

Во время всего периода терапии рекомендуется контролировать показатели общего, биохимического анализа крови, а также уровень вирусной нагрузки (см. раздел 4.4).

Пропуск дозы

Если опоздание в приеме нарлапревира составило менее 12 часов, то пропущенную дозу нарлапревира следует как можно быстрее принять вместе с пищей и на следующий день возобновить обычный режим дозирования.

Если опоздание в приеме ритонавира составило менее 12 часов, то пропущенную дозу ритонавира следует принять как можно быстрее и на следующий день возобновить обычный режим дозирования.

Если пациент забыл принять и нарлапревир и ритонавир, и опоздание в их приеме составило 12 часов и более, то пропущенные дозы нарлапревира и ритонавира в этот день принимать не следует. На следующий день нарлапревир и ритонавир следует принять в обычное время.

Отмена терапии

Комбинированное лечение рекомендуется полностью прекратить в следующих случаях:

- При развитии вирусологического прорыва (увеличение уровня рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С на $\geq 1 \log_{10}$ выше низшего уровня или определяемый уровень РНК вируса гепатита С во время лечения после первоначального падения ниже предела обнаружения).
- При сывороточном уровне РНК вируса гепатита С ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения, свидетельствующем о недостаточной эффективности лечения и малой вероятности достижения стойкого вирусологического ответа.
- При наступлении беременности пациентки, получающей лечение препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином, или в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром, или в комбинации с ритонавиром и софосбувиром.
- При развитии декомпенсированного заболевания печени (цирроз печени класса В или С по классификации Чайлд-Пью).

Коррекция дозы или приостановление терапии

Снижение дозы препарата Арланса и/или ритонавира во время терапии не допускается. В случае отмены терапии препаратом Арланса по причине развития нежелательных реакций или неадекватного вирусологического ответа возобновление терапии данным препаратом не допускается.

В случае развития нежелательных реакций, потенциально связанных с пэгинтерфероном альфа или рибавирином, или даклатасвиром, или софосбувиром, и требующих коррекции дозы или приостановки терапии любым из этих лекарственных препаратов, необходимо руководствоваться указаниями, изложенными в инструкциях по применению соответствующего лекарственного препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/ вирусного гепатита С (ВГС)

Следует выполнять рекомендации, указанные в разделе 4.5.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Арланса у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к нарлапревиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающим антиретровирусную терапию, принимать комбинацию нарлапревир с ритонавиром противопоказано;
- при наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной терапии (ритонавир, пэгинтерферон альфа, рибавирин, даклатасвир, софосбувир) следует учитывать противопоказания к применению данных препаратов;

- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- тяжелая нейтропения (уровень нейтрофилов <500 кл/мкл);
- печеночная недостаточность;
- предшествующее лечение ХГС ингибиторами протеазы вируса гепатита С (в связи с отсутствием данных по применению препарата Арланса в составе противовирусной терапии у больных, ранее леченных ингибиторами протеазы вируса гепатита С, а также повторных курсов терапии с применением препарата Арланса);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- совместный прием с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, требует тщательного контроля параметров электрокардиограммы. Назначение многократных терапевтических доз препарата Арланса (300 мг в сутки) в комбинации с ритонавиром (100 мг в сутки) не приводит к значимому удлинению скорректированного интервала QT. При назначении же препарата Арланса в дозе 1500 мг, многократно превышающей терапевтическую, в комбинации с ритонавиром 100 мг 1 раз в день в течение 5 дней наблюдалось удлинение интервала QT;
- нейтропения, анемия;
- у пациентов, принимающих антикоагулянтные средства непрямого действия;
- женщинам детородного возраста, получающим лечение препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином, а также женщинам-партнерам мужчин, получающих комбинацию этих препаратов, следует соблюдать особую осторожность для предотвращения беременности. Во время лечения этой комбинацией препаратов женщинам и мужчинам детородного возраста рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции (презерватив и/или диафрагму/шеечный колпачок) (см. раздел 4.6).

Особые указания

Препарат Арланса не применяется в виде монотерапии.

Препарат Арланса применяется только в комбинации с другими лекарственными препаратами, указанными в разделе 4.2.

Перед началом терапии необходимо ознакомиться с инструкциями по применению этих препаратов.

Особые указания, описанные для лекарственных средств, назначаемых в комбинации, должны учитываться во время терапии с препаратом Арланса.

Изменение лабораторных показателей

Во время всего периода лечения рекомендуется контролировать показатели общего и биохимического анализа крови, а также уровень вирусной нагрузки.

Снижение гемоглобина ниже нормы отмечалось на 8–12 неделе лечения у большей доли пациентов, получавших препарат Арланса и ритонавир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, в сравнении с пациентами, получавшими только пэгинтерферон альфа и рибавирин. В начале терапии препаратом Арланса и ритонавиром в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином чаще отмечалось снижение абсолютного числа лейкоцитов ниже нормы, по сравнению с пациентами, получавшими только пэгинтерферон альфа и рибавирин. Однако после 4-ой недели группы лечения по этому показателю не различались.

Снижение гемоглобина ниже нормы отмечалось на 4–12 неделе лечения у большей доли пациентов, получавших нарлапревир и ритонавир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и

рибавирином, в сравнении с пациентами, получавшими только пэгинтерферон альфа и рибавирин.

Снижение абсолютного числа лейкоцитов ниже нормы в группе терапии нарлапревиром и ритонавиром в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином отмечалось значительно чаще на протяжении всего периода терапии, по сравнению с пациентами, получавшими только пэгинтерферон альфа и рибавирин.

Совместное применение с пэгинтерфероном альфа или рибавирином

В случае развития нежелательных реакций, потенциально связанных с пэгинтерфероном альфа или рибавирином, и требующих коррекции дозы или приостановки терапии любым из этих лекарственных препаратов, необходимо руководствоваться указаниями, изложенными в инструкциях по применению соответствующего лекарственного препарата.

Ко-инфекция ВГС/вируса гепатита В (ВГВ)

На сегодняшний день отсутствуют данные по применению нарлапревира у пациентов с ко-инфекцией вирусными гепатитами В и С. Тем не менее, следует иметь в виду, что элиминация вируса гепатита С (ВГС) в процессе лечения может приводить к повышению репликативной активности вируса гепатита В (ВГВ) и переходу гепатита В в активную фазу. Скрининг на выявление ВГВ должен проводиться для всех пациентов до начала комбинированной терапии хронического вирусного гепатита С препаратом Арланса. Состояние пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ следует отслеживать и контролировать до начала комбинированной терапии с препаратом Арланса, во время лечения и после его окончания, в соответствии с действующими клиническими руководствами.

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС

Поскольку нарлапревир применяется в комбинации с ритонавиром, следует учитывать, что низкие дозы ритонавира могут приводить к появлению вирусных штаммов с резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающих постоянной антиретровирусной терапии. Пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающим антиретровирусную терапию, принимать комбинацию нарлапревир с ритонавиром противопоказано. При ко-инфекции ВИЧ необходимо учитывать лекарственные взаимодействия.

Применение препарата Арланса в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром.

Эффективность терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром у пациентов с ВГС генотипа 1b, у которых до начала лечения выявлялись ассоциированные с резистентностью замены аминокислот в участке NS5A вируса гепатита С в положениях L31 или Y93, не изучалась. В случае доступности соответствующих тестов необходимо рассмотреть возможность проведения определения ассоциированных с резистентностью замен аминокислот в участке NS5A ВГС в положениях L31 или Y93 (полиморфизмов) до начала терапии. Необходимо рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии в случае выявления у пациента исходных NS5A полиморфизмов вируса гепатита С в положениях L31 или Y93, а также в случае невозможности проведения соответствующего тестирования.

Вспомогательные вещества

Препарат Арланса содержит лактозу. Данный лекарственный препарат противопоказано принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нарлапревир является субстратом и слабым ингибитором изофермента CYP3A4, кроме того, ритонавир, обязательный компонент терапии с применением нарлапревира, является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому при применении с лекарственными препаратами, являющимися субстратами, ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, возможно изменение концентрации как нарлапревира и ритонавира, так и сопутствующих препаратов. Было показано, что прием препарата Арланса в терапевтических дозах в комбинации с ритонавиром не приводит к удлинению скорректированного интервала QT (QTcF). Однако в дозах, многократно превышающих терапевтическую, Арланса в комбинации с ритонавиром может удлинять интервал QTcF. Поэтому препарат Арланса следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно принимающих препараты, удлиняющие интервал QT.

При ко-инфекции ВИЧ/ВГС необходимо учитывать лекарственные взаимодействия сопутствующей терапии с каждым из компонентов терапии с применением нарлапревира. В таблице ниже приведена информация по известным и теоретически предполагаемым взаимодействиям между нарлапревиром и другими лекарственными препаратами (представлены отношения геометрических средних значений фармакокинетических параметров, вычисленные с помощью дисперсионного анализа ANOVA, при 90 % доверительном интервале; увеличение обозначается символом «↑», снижение — «↓», отсутствие изменений — «↔», если взаимодействие не оценивалось — «н/о»).

Таблица 4. Информация по известным и теоретически предполагаемым взаимодействиям между нарлапревиром и другими лекарственными препаратами.

Лекарственный препарат, применяемый совместно с нарлапревиром	Доза лекарственного препарата, применяемого совместно с нарлапревиром	Лекарственный препарат, для которого оценивается изменение фармакокинетических параметров	C _{max}	AUC _{тау}	C _{min}
Антиретровирусные препараты – ингибиторы интегразы					
Ралтегравир ¹	400 мг 2 раза в сутки	нарлапревир в комбинации с ритонавиром	«↔» 0,98 (0,80-1,19)	«↔» 0,93 (0,82- 1,07)	«↔» 0,94 (0,83-1,06)
		ралтегравир	«↓» 0,86 (0,64-1,17)	«↔» 0,91 (0,70- 1,18)	«↓» 0,66 (0,50-0,87)
	При одновременном применении нарлапревира в комбинации с ритонавиром с ралтегравиром коррекция дозы препаратов не требуется.				
Долутегравир	Взаимодействие не изучалось. Совместное применение нарлапревира с долутегравиром предположительно не приведет к клинически значимому взаимодействию. В случае одновременного приема нарлапревира с долутегравиром коррекции дозы этих препаратов не требуется.				

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Антиретровирусные препараты — нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы					
Тенофовира дизопроксила фумарат ¹	300 мг 1 раз в сутки	нарлапревир в комбинации с ритонавиром	«↔» 1,02 (0,90- 1,15)	«↔» 1,04 (0,93-1,17)	«↔» 1,05 (0,90- 1,23)
		тенофовир	«↑» 1,31 (1,17- 1,47)	«↔» 1,08 (1,02- 1,14)	«↔» 1,05 (0,99-1,11)
	При одновременном применении нарлапревира в комбинации с ритонавиром с тенофовира дизопроксила фумаратом коррекция дозы препаратов не требуется.				
Прочие нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, зидовудин)	Взаимодействие не изучалось. При совместном применении нарлапревира с этими препаратами клинически значимое взаимодействие не ожидается, поскольку эти нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы и нарлапревир характеризуются различными путями элиминации. Коррекция дозы нарлапревира в случае совместного применения с данными препаратами не требуется.				

¹ Взаимодействие между нарлапревиром и данным препаратом оценивалось в исследовании фармакокинетики у здоровых взрослых добровольцев. Все остальные взаимодействия между препаратами носят расчетный характер.

Поскольку препарат Арланса применяется в составе комбинированной терапии, следует ознакомиться с возможными лекарственными взаимодействиями с каждым из компонентов терапии.

Фармакокинетика и лекарственное взаимодействие комбинации нарлапревира и ритонавира с лекарственными препаратами комбинированной терапии, которая использует ритонавир в качестве фармакокинетического усилителя, не изучались.

Сообщалось о потенциальных колебаниях значений международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (антикоагулянтные средства непрямого действия, например, варфарин или аценокумарол) и препараты прямого противовирусного действия для лечения хронического вирусного гепатита С. Взаимодействие между нарлапревиром и антикоагулянтными средствами непрямого действия не изучалось.

У пациентов, получающих терапию с нарлапревиром и антагонисты витамина К, рекомендуется проводить мониторинг МНО.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром и в течение 5 недель после его завершения.

Беременность

Комбинация препарата Арланса с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказана при беременности. Препарат Арланса в исследованиях *in vivo* не продемонстрировал эмбрио- и фетотоксичности, однако отмечались признаки токсичности для организма матери. Кроме того, рибавирин, входящий в состав комбинированной противовирусной терапии с применением препарата Арланса, обладает эмбрио- и фетотоксичностью и может вызывать врожденные дефекты и смерть плода, а пэгинтерферон альфа вызывает преждевременное прерывание беременности.

Лактация

Комбинация препарата Арланса с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказана в период грудного вскармливания.

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

В настоящее время не были выявлены какие-либо эффекты нарлапревира, влияющие на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Специальных исследований влияния нарлапревира на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось.

Из-за возможности появления утомляемости или сонливости на фоне комбинированной терапии препаратом Арланса, ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином не рекомендуется управлять автомобилем и/или сложной техникой.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Препарат Арланса применяется только в составе комбинированной терапии. Следует ознакомиться с нежелательными реакциями лекарственных препаратов, входящих в состав комбинированной терапии, до начала лечения.

Данные по безопасности в ходе лечения препаратом Арланса в комбинации с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического вирусного гепатита С, представлены ниже.

Нежелательные реакции при применении препарата Арланса представлены по частоте их регистрации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 5. Частота нежелательных реакций по системам и органам при терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Системно-органный класс Категория частоты	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	Фарингит, герпес-вирусная инфекция, бартолинит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто	Гипотиреоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	

Часто	Снижение аппетита, гиперурикемия
Нечасто	Гипертриглицеридемия
<i>Психические нарушения</i>	
Нечасто	Расстройство сна, бессонница, снижение интереса
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль, дисгевзия
Нечасто	Сонливость, головокружение
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Глазная боль
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Артериальная гипертензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Кашель
Нечасто	Тахипноэ
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Тошнота
Нечасто	Боль в верхней части живота, сухость во рту, необычный кал, рвота, дискомфорт в животе, хейлит, гастроэзофагеальный рефлюкс, кровоточивость дёсен, анальный зуд, анальная трещина, прокталгия, диарея
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Гипербилирубинемия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Кожный зуд, алоpecia, крапивница, сыпь (папулёзная, макулярная)
Нечасто	Ксеродерма, сухость кожных покровов, дерматит, экзема, гипергидроз, сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
Часто	Миалгия, артралгия
Нечасто	Боль в спине, боль в конечностях
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Гемоглобинурия, протеинурия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Астения
Часто	Гриппоподобное состояние, пирексия, утомляемость
Нечасто	Гипертермия, боль, озноб
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Снижение уровня гемоглобина, снижение количества нейтрофилов, снижение количества лейкоцитов
Часто	Снижение массы тела, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение количества тромбоцитов
Нечасто	Повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение кровяного давления, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение температуры тела

Таблица 6. Частота нежелательных реакций по системам и органам при терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром

Системно-органный класс Категория частоты	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	Грипп, инфекция дыхательных путей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, лимфоаденопатия, базофилия, лимфоцитоз, тромбоцитоз, ретикулоцитоз, моноцитоз
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Бессонница
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль, дисгевзия, сонливость, головокружение
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Тромбофлебит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Боль в ротоглотке, ринорея
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Тошнота, рвота, сухость в полости рта, размягчение стула
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Папулезная сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
Часто	Артралгия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Гипертермия, астения
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Снижение уровня гемоглобина, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы

Таблица 7. Частота нежелательных реакций по системам и органам при терапии препаратом Арланса в комбинации с ритонавиром и софосбувиром

Системно-органный класс Категория частоты	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	Инфекция дыхательных путей, острый синусит, герпес половых органов, острый средний отит, пневмония, ринит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Тромбоцитопения
Часто	Лимфоцитоз, лимфопения, ретикулоцитоз, лейкопения, моноцитоз, нейтропения, лейкоцитоз, полицитемия, тромбоцитоз, базофилия, моноцитопения
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Часто	Зоб
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Гипергликемия, снижение аппетита
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Тревожность, мечтательность, сниженное настроение, психологическое расстройство, нервозность, невроз,

	расстройство сна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль, состояние сонливости, головокружение
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Помутнение в поле зрения
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Гипертензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Диарея, абдоминальный дискомфорт, зуд в заднем проходе, сухость во рту, энтерит, скопление газов в желудке, тошнота, рвота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Угри
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	
Часто	Артралгия, мышечная слабость
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Протеинурия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Усталость, астения, озноб, гипертермия, гриппоподобное заболевание, периферический отек, боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	снижение уровня гемоглобина, повышение уровня гемоглобина, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение числа нейтрофилов, повышение уровня общего белка, повышение числа эритроцитов

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные по передозировке препаратом Арланса отсутствуют.

Максимальная концентрация нарлапревира в плазме была определена при применении нарлапревира в дозе 1500 мг однократно в сутки в сочетании с ритонавиром в дозе 100 мг однократно в сутки на протяжении 5 дней. При этом явления токсичности препарата не наблюдались.

Лечение

Следует осуществлять общие профилактические мероприятия и тщательный мониторинг жизненных функций организма. Если пациент находится в сознании, следует вызвать рвоту, возможно применение активированного угля внутрь.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения гепатита С.

Код АТХ: J05AP14.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Нарлапревир является мощным пероральным ингибитором NS3 сериновой протеазы вируса гепатита С. Нарлапревир оказывает ингибирующее воздействие путем ковалентного, но обратимого связывания с сериновым активным центром протеазы вируса гепатита С посредством кетоамидной функциональной группы. Таким образом, нарлапревир ингибирует полипротеиновый процессинг вируса и предотвращает его репликацию в инфицированных клетках хозяина.

Противовирусная активность в клеточной культуре

Противовирусная активность нарлапревира изучалась в биохимическом анализе медленных ингибиторов протеазы и системы репликона вируса гепатита С, которая представляет собой хорошо изученную модель репликации вируса. Константа ингибирования (K_i) нарлапревира для NS3 протеазы генотипа 1b составляет 7 нМ. Также нарлапревир проявляет активность в отношении генотипов 1a, 2a, 3a и 4 (K_i = 0,7 нМ, 3 нМ, 7 нМ и 16 нМ, соответственно). В системе бицистронного репликона генотипа 1b показатели нарлапревира IC₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) и IC₉₀ (ингибирующая на 90 % концентрация) составляют 20 нМ и 40 нМ, соответственно. В системе же репликона генотипа 1a IC₉₀ нарлапревира составляет 140 нМ. В присутствии 50 % сыворотки крови человека IC₅₀ нарлапревира в репликоне 1b увеличивается до 720 нМ.

Резистентность

При проведении биохимических тестов и исследовании репликона продемонстрирована перекрестная устойчивость к нарлапревиру при мутациях резистентности, возникших при применении других кетоамидных ингибиторов протеазы вируса гепатита С. Активность нарлапревира умеренно снижается при следующих основных мутациях вируса, ассоциированных с резистентностью к другим ингибиторам протеазы вируса гепатита С: V36M (K_i = 12 нМ, IC₅₀ для репликона = 430 нМ, IC₉₀ = 940 нМ), V170A (K_i = 30 нМ, IC₅₀ =

300 нМ, IC₉₀ = 900 нМ) и T54A (K_i = 40 нМ, IC₅₀ = 400 нМ, IC₉₀ = 700 нМ). Активность нарлапревира значительно снижается в отношении мутаций в локусах 155 (R155K) и 156 (A156S/T). Кратность увеличения резистентности при двойных мутациях приблизительно эквивалентна суммам показателей для отдельных мутаций (то есть зависимость мультипликативная, а не аддитивная). Нарлапревир в полной мере активен в отношении мутации D168V.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После назначения нарлапревира внутрь после приема пищи в дозах 300 мг - 1500 мг один раз в сутки в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки у здоровых лиц средние значения времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) нарлапревира находились в диапазоне от 2,5 часов до 4,5 часов. Значения максимальной концентрации (C_{max}), минимальной концентрации (C_{min}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC), количественно отражающей концентрацию нарлапревира в организме, увеличивались пропорционально повышению дозы нарлапревира.

Нарлапревир рекомендуется принимать с пищей, так как при назначении нарлапревира после приема пищи средние общие значения AUC и C_{max} увеличивались в 1,8 и 2,8 раз относительно показателей, полученных в условиях натощак. При этом не выявлено явной задержки в достижении T_{max} после приема пищи по сравнению с дозированием в условиях натощак.

Распределение

Нарлапревир умеренно связывается с белками плазмы (от 86,5 % до 91,4 %) и характеризуется большим объемом распределения, что предполагает экстенсивное распределение в тканях.

Биотрансформация

Нарлапревир экстенсивно метаболизируется путем окисления, редукции, расщепления и N-деалкилирования. Главным образом метаболизм нарлапревира и его основного метаболита обеспечивается изоферментом 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4). Под действием изофермента CYP3A4 нарлапревир и его основной неактивный метаболит преобразуются в окисленные метаболиты. Таким образом, нарлапревир представляет собой субстрат изофермента CYP3A4. Также нарлапревир проявляет слабые ингибирующие свойства в отношении изофермента CYP3A4. При совместном применении нарлапревира с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 ритонавиром наблюдается увеличение концентрации нарлапревира за счет оптимизации минимальных концентраций, что позволяет применять более удобный режим лечения - один раз в день.

Элиминация

Выведение нарлапревира изучалось в исследовании с радиоактивными изотопами, в котором здоровые добровольцы получали дозу 400 мг ¹⁴C нарлапревира внутрь в виде монотерапии или в комбинации с ритонавиром. Нарлапревир преимущественно экскретируется через кишечник (на 81,1 %), почечный же клиренс вносит минимальный вклад (3,14 %) в выведение нарлапревира. Период полувыведения нарлапревира у здоровых добровольцев при приеме в дозе 200 мг составлял 2–7 часов.

Применение ритонавира снижает клиренс и существенно повышает период полувыведения нарлапревира.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени у пациентов без ХГС с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) экспозиция нарлапревира была выше. Средние геометрические значения C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ были в 1,54 и 2,45 выше у пациентов без ХГС с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) в сравнении с здоровыми добровольцами. Безопасность и эффективность нарлапревира у пациентов с хроническим гепатитом С и печеночной недостаточностью не установлены. Применение нарлапревира у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Коповидон/Plasdone S-630

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия лаурилсульфат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза, Е464

Титана диоксид, Е171

Триацетин

Краситель железа оксид желтый, Е172

Краситель железа оксид красный, Е172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 56 таблеток во флаконы из полиэтилена. Флаконы закрывают крышкой из полипропилена с влагопоглотителем и с контролем вскрытия. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956 79 38
Адрес электронной почты: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.
Тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Арланса доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC