



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛП-003622

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Акционерное общество "Р-Фарм" (АО "Р-Фарм"), Россия
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	12.05.2016
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	31.12.2025
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	02.02.2024
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Арланса®
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Нарлапревир
Лекарственная форма	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Дозировка	100 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
нарлапревир, субстанция-смесь [нарлапревир 100.0 мг, вспомогательные вещества (коповидон (Plasdone-S-630) 100-мг) 200 мг, вспомогательные вещества (целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, оболочка: Опадрай-П-желтый (32K92800) [лактозы моногидрат, гипромеллоза, Е464, титана диоксид, Е171, триацетин, краситель железа оксид желтый, Е172, краситель железа оксид красный, Е172))]	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг (флакон) 56 x 1 (пачка картонная); упаковка "in bulk": таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг (флакон) 1 - 210
Реквизиты нормативной документации	ЛП-003622-120516

053225

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
Производство готовой лекарственной формы	Акционерное общество "Р-Фарм" (АО "Р-Фарм"), Россия
Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15	
Первичная упаковка	Акционерное общество "Р-Фарм" (АО "Р-Фарм"), Россия
Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15	
Вторичная/потребительская упаковка	Акционерное общество "Р-Фарм" (АО "Р-Фарм"), Россия
Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15	
Вторичная/потребительская упаковка	Общество с ограниченной ответственностью "Р-Фарм Новосёлки" (ООО "Р-Фарм Новосёлки"), Россия
Ярославская обл., г. Ярославль, ул. 1-я Технологическая, д. 20	
Производитель (Выпускающий контроль качества)	Акционерное общество "Р-Фарм" (АО "Р-Фарм"), Россия
Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15	

Заместитель Министра



С.В. Глаголев

ЛП-003622 от 02.02.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.01.2024 № 1605

(Входящий МЗ №4267752)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № ЛП-003622

Дата регистрации 12 «мая» 2016 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Арланса®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

АО «Р-Фарм», Россия

производитель, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Производитель/Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.	Производитель/Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15. Упаковщик (вторичная упаковка) ООО «Р-Фарм Новосёлки», Российская Федерация, Ярославская обл., г. Ярославль, ул. 1-я Технологическая, д. 20.

Директор департамента регистрации АО «Р-Фарм» Н.М. Фальковская



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арланса®

Регистрационный номер: ЛП-003622**Торговое наименование:** Арланса®**Международное непатентованное наименование:** нарлапревир**Химическое наименование:** (1R,2S,5S)-6,6-Диметил-3-[(2S)-2-[(1-[(2-метилпропан-2-сульфонил)метил]циклогексил} карбамоил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-N-[(3S)-1-(циклопропиламино)-1,2-диоксогептан-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

1 таблетка содержит:

действующее вещество: нарлапревир – 100 мг;**вспомогательные вещества:** коповидон (Plasdone S-630) – 100,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52,0 мг, натрия лаурилсульфат – 15,0 мг, кроскармеллоза натрия – 30,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,5 мг, магния стеарат – 1,5 мг,**пленочная оболочка:** опадрай II желтый (32K92800) – 12,0 мг (лактозы моногидрат – 40 %, гипромеллоза, Е464 – 28 %, титана диоксид, Е171 – 23,1 %, триацетин – 8 %, краситель железа оксид желтый, Е172 – 0,88 %, краситель железа оксид красный, Е172 – 0,02 %).**Описание:** продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от почти белого до желтого цвета**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство**Код АТХ:** J05AE**Фармакологическое действие. Фармакодинамика****Механизм действия**

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 налпревира 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) налпревира для NS3 протеазы генотипа 1b составляет 7 нМ. Также налпревир 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 налпревира IC_{50} (полумаксимальная ингибирующая концентрация) и IC_{90} (ингибирующая на 90% концентрация) составляют 20 нМ и 40 нМ, соответственно. В системе же репликона генотипа 1a IC_{90} налпревира составляет 140 нМ. В присутствии 50% сыворотки крови человека IC_{50} налпревира в репликоне 1b увеличивается до 720 нМ.

Резистентность

При проведении биохимических тестов и исследовании репликона продемонстрирована перекрестная устойчивость к налпревиру при мутациях резистентности, возникших при применении других кетоамидных ингибиторов протеазы вируса гепатита С. Активность налпревира умеренно снижается при следующих основных мутациях вируса, ассоциированных с резистентностью к другим ингибиторам протеазы вируса гепатита С: V36M ($K_i = 12$ нМ, IC_{50} для репликона = 430 нМ, $IC_{90} = 940$ нМ), V170A ($K_i = 30$ нМ, $IC_{50} = 300$ нМ, $IC_{90} = 900$ нМ) и T54A ($K_i = 40$ нМ, $IC_{50} = 400$ нМ, $IC_{90} = 700$ нМ). Активность налпревира 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). Налпревир в полной мере активен в отношении мутации D168V.

Фармакокинетика

Всасывание

После назначения налпревира 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}) налпревира 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 налпревира в организме, увеличивались пропорционально повышению дозы налпревира.

Налпревир рекомендуется принимать с пищей, так как при назначении налпревира 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.

Метаболизм

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.

Выведение

Выведение нарлапревира изучалось в исследовании с радиоактивными изотопами, в котором здоровые добровольцы получали дозу 400 мг ^{14}C 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

По сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени у пациентов без хронического гепатита С с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) экспозиция нарлапревира была выше. Средние геометрические значения $C_{\max}$ и $\text{AUC}(0-\infty)$ были в 1,54 и 2,45 выше у пациентов без хронического гепатита С 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.

Показания к применению

Лечение хронического гепатита С (ХГС) генотипа 1 у взрослых пациентов в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС.

Противопоказания

- 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;
- повышенная чувствительность к нарлапревиру или к любому другому компоненту препарата;
- беременность или период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- тяжелая нейтропения (уровень нейтрофилов <500 кл/мкл);
- печеночная недостаточность;
- предшествующее лечение хронического гепатита С 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®);
- детский возраст до 18 лет (данные о безопасности и эффективности отсутствуют);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- совместный прием с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, требует тщательного контроля параметров ЭКГ. 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 диафрагма/шеечный колпачок).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

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.

Способ применения и дозы

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.

Рекомендуемая доза препарата Арланса® 200 мг (2 таблетки) внутрь 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.

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.

¹ Пациенты, 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 лечения рекомендуется контролировать показатели общего, биохимического анализа крови, а также уровень вирусной нагрузки.

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС

Следует выполнять рекомендации, указанные в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Отмена терапии

Комбинированное лечение рекомендуется полностью прекратить в следующих случаях:

- При развитии вирусологического прорыва (увеличение уровня 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 (цирроза 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.

Побочное действие

Препарат Арланса® применяется только в составе комбинированной терапии. Следует ознакомиться с побочным действием 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.

Для градации частоты побочных эффектов использовалась классификация ВОЗ: очень часто (>1 случая на 10 назначений), часто (>1 случая на 100 назначений) и нечасто (<1 случая на 100 назначений).

Препарат Арланса® в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Инфекционные и паразитарные заболевания:

нечасто: фарингит, герпес-вирусная инфекция, бартолинит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

нечасто: гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто: снижение аппетита, гиперурикемия;

нечасто: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны психики:

нечасто: расстройство сна, бессонница, снижение интереса.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль, дисгевзия;

нечасто: сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто: глазная боль.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто: артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: кашель;

нечасто: тахипноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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.

Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: кожный зуд, алопеция, крапивница, сыпь (папулёзная, макулярная);

нечасто: ксеродерма, сухость кожных покровов, дерматит, экзема, гипергидроз, сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто: миалгия, артралгия;

нечасто: боль в спине, боль в конечности.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: гемаглобинурия, протеинурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто: астения;

часто: гриппоподобное состояние, пирексия, утомляемость;

нечасто: гипертермия, боль, озноб.

Лабораторные и инструментальные данные:

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 аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение кровяного давления, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение температуры тела.

*Препарат Арланса® в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром**Инфекционные и паразитарные заболевания:*

часто: грипп, инфекция дыхательных путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, лимфоаденопатия, базофилия, лимфоцитоз, тромбоцитоз, ретикулоцитоз, моноцитоз.

Нарушения со стороны психики:

часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль, дисгевзия, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: тромбоз, флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: боль в ротоглотке, ринорея.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: тошнота, рвота, сухость в полости рта, размягчение стула.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: папулезная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто: артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: гипертермия, астения.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто: снижение уровня гемоглобина, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы.

Препарат Арланса® в комбинации с ритонавиром и софосбувиром

Инфекционные и паразитарные заболевания:

часто: инфекция дыхательных путей, острый синусит, герпес половых органов, острый средний отит, пневмония, ринит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто: тромбоцитопения;

часто: лимфоцитоз, лимфопения, ретикулоцитоз, лейкопения, моноцитоз, нейтропения, лейкоцитоз, полицитемия, тромбоцитоз, базофилия, моноцитопения.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

часто: зоб.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто: гипергликемия, снижение аппетита.

Нарушения со стороны психики:

часто: тревожность, мечтательность, сниженное настроение, психологическое расстройство, нервозность, невроз, расстройство сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль, состояние сонливости, головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто: помутнение в поле зрения.

Нарушения со стороны сердца:

часто: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: диарея, абдоминальный дискомфорт, зуд в заднем проходе, сухость во рту, энтерит, скопление газов в желудке, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: угри.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто: артралгия, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: протеинурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: усталость, астения, озноб, гипертермия, гриппоподобное заболевание, периферический отек, боль.

Лабораторные и инструментальные данные:

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.

Передозировка

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.

Данные по передозировке препаратом Арланса® отсутствуют. Следует осуществлять общие профилактические мероприятия и тщательный мониторинг жизненных функций организма. Если пациент находится в сознании, следует вызвать рвоту, возможно применение активированного угля внутрь.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 СYP3A4, 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»).

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.				
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 данными препаратами не изучалось.

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 международного нормализованного отношения (МНО).

Особые указания

Препарат Арланса® не применяется в виде монотерапии.

Препарат Арланса® применяется только в комбинации с другими лекарственными препаратами, указанными в разделе «Способ применения и дозы».

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®.

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.

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.

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.

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.

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.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг.

127116

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.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, корп. 1.

Тел.: +7 (495) 956 79 37; факс: +7 (495) 956 79 38

E-mail: info@rpharm.ru

Производитель/Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества

АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.

Производитель

Ховион ФармаСциенс, С.А.

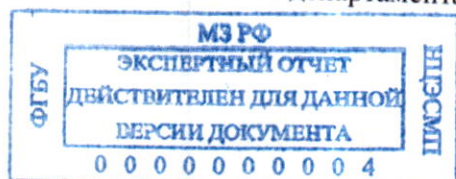
Сети Казаш, Лореш, 2674-506, Португалия

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.

Тел./факс +7 (4852) 40 30 20

Руководитель отдела регистрации
медицинского департамента АО «Р-Фарм»



Н.М. Фальковская

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № ЛП-003622

Дата регистрации 12 «мая» 2016 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Арланса®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

АО «Р-Фарм», Россия

производитель, страна

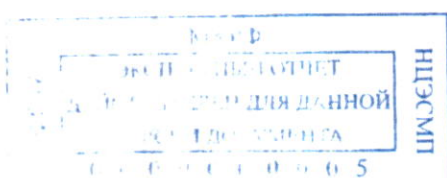
Изменение № 1

Дата внесения Изменения «__» **180422** 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности.	Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности.
Производитель/Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.	Производитель/Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.
Производитель Ховион ФармаСциенс, С.А., Португалия Сети Казаш 2674-506 Лореш	

Специалист отдела регистрации
медицинского департамента АО «Р-Фарм»

И.В. Никулина



144739