Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “26” желтоқсан
№ N005677 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

Комплера

▼ Бұл дәрілік зат қосымша бақылау құралы болып табылады. Ол қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты жылдам анықтауға мүмкіндік береді. Дәрігерлерден препараттың туындаған кез келген жағымсыз реакциялары туралы хабарлап отыруды өтінеміз.

Саудалық атауы
Комплера

Халықаралық патенттелмеген атауы
Жоқ

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Құрамы
Үлбірлі қабықпен қапталған 1 таблетканың құрамында:
Белсенді заттар: 200 мг эмтрицитабин, 27.5 мг рилпивирин гидрохлориді (25 мг рилпивиринге баламалы) және 300 мг тенофовир дизопроксил фумараты (245 мг тенофовир дизопроксилге баламалы)
Қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, лактоза моногидраты, повидон, желатинденген крахмал, полисорбат 20, натрий кроскармеллозасы, магний стеараты, тазартылған су[1], гипромеллоза, триацетин, титанның қостотығы (Е 171)
[1]өндіріс үдерісінде жойылады

Сипаттамасы
Капсула тәрізді пішінді, ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі жағында да «GSI» өрнегі бар таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы
Жүйелі қолдануға арналған микробқа қарсы дәрілер. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы дәрілер. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы дәрілер. АИТВ емдеуге арналған вирусқа қарсы дәрілер, біріктірілімдері. Эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил, рилпивирин.
АТХ коды J05AR08

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы
Сіңірілуі
Комплера препаратының үлбірлі қабықпен қапталған бір таблеткасының эмтрицитабиннің үлбірлі қабықпен қапталған 200 мг бір капсуласымен, рилпивиринмен (гидрохлорид түріндегі) 25 мг бір капсуласымен және 245 мг тенофовир дизопроксилдің (фумарат түріндегі) үлбірлі қабықпен қапталған бір таблеткасымен біріктірілгендегі биобаламалылығы бір реттік дозаларын дені сау еріктілер тамақтан соң қабылдаған кезде анықталды.
Комплера препаратын тамақпен бірге ішу арқылы қабылдағаннан кейін, эмтрицитабин асқазан-ішек жолында (АІЖ) плазмадағы ең жоғарғы концентрациясына 2,5 сағат ішінде жете отырып жылдам және қарқынды сіңіріледі. Тенофовирдің плазмадағы (C_{max}) ең жоғарғы концентрациясы 2 сағат ішінде байқалады, ал рилпивирин плазмадағы ең жоғарғы концентрациясына әдетте 4-5 сағат ішінде жетеді. АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттер тенофовир дизопроксил фумаратын ішу арқылы қабылдағаннан кейін, ол жылдам сіңіріледі және тенофовирге айналады. 200 мг дозадағы қатты капсулалар түріндегі эмтрицитабиннің абсолюттік биотиімділігі 93% құрады. Тенофовирдің пероральді биотиімділігі тенофовир дизопроксил фумаратын аш қарында қолданғанда шамамен 25% құрады. Рилпивириннің абсолюттік биотиімділігі туралы деректер жоқ. Комплера препаратын жеңіл ас ішумен (390 Ккал) немесе стандартты ас ішумен (540 Ккал) бірге қабылдау аш қарында қабылдаумен салыстырғанда рилпивирин мен тенофовирдің плазмадағы концентрациясының артуын туғызды. Рилпивириннің плазмадағы ең жоғарғы концентрациясы (C_{max}) мен «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) жеңіл ас ішумен бірге қолданғанда сәйкесінше 34% және 9%-ға және стандартты ас ішумен бірге қолданғанда сәйкесінше 26% және 16%-ға артты. Тенофовирдің C_{max} және AUC жеңіл ас ішумен бірге қолданғанда сәйкесінше 12% және 28%-ға, стандартты ас ішумен қолданғанда сәйкесінше 32% және 38%-ға артқан. Эмтрицитабиннің концентрациясы ас ішуге тәуелсіз болды.
Оңтайлы сіңірілу деңгейін қамтамасыз ету үшін, Комплера препараты тамақпен бірге қабылдануы тиіс («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз).
Таралуы
Вена ішіне енгізгеннен кейін жекелеген компоненттері эмтрицитабин мен тенофовирдің таралу көлемдері, шамамен сәйкесінше 1400 мл/кг және 800

мл/кг құрады. Ішу арқылы қабылдағаннан кейін, эмтрицитабин мен тенофовир дизопроксил фумараты, эмтрицитабин мен тенофовир организмде кеңінен таралады. Эмтрицитабиннің адам плазмасы ақуыздарымен *in vitro* байланысуы < 4% құрады және 0,02-ден 200 мкг/мл дейінгі ауқымындағы концентрациясына тәуелді болған жоқ.

Рилпивириннің плазма ақуыздарымен *in vitro* байланысуы, негізінен альбуминдермен байланысуының есебінен шамамен 99,7% құрайды. Тенофовирдің қан плазмасы мен сарысуының ақуыздарымен *in vitro* байланысуы тенофовирдің 0,01-ден 25 мкг/мл-ге дейінгі концентрацияларының ауқымында сәйкесінше, 0,7% және 7,2%-дан аз болды.

Метаболизмі

Эмтрицитабин организмде толық емес метаболизмге ұшырайды. Эмтрицитабиннің биотрансформациясына тиолдық топтың 3'-сульфоксидтік диастереомерлердің түзілуімен (дозасының шамамен 9%-ы) жүретін тотығуы және 2'-О-глюкуронид түзе отырып (дозасының шамамен 4%-ы) глюкурон қышқылымен конъюгациялануы кіреді. *In vitro* іс-тәріжибелер, рилпивирин гидрохлоридінің негізінен, Р450 цитохромы изоферментінің (CYP3A) ферменттік жүйесі арқылы жүретін тотығу метаболизміне ұшырайтынын көрсетеді. *In vitro* зерттеулер, тенофовир дизопроксил фумараты да, тенофовир де CYP450 изоферменттерінің субстраттары болып табылмайтынын көрсетті. Эмтрицитабин де, тенофовир де биотрансформациялануына қатысатын CYP450 изоферменттерінің кез келгені түрткі болатын дәрілік метаболизмін in vitro тежемейді. Бұдан өзге, эмтрицитабин уридин-5-дифосфоглюкуронил трансферазаны (глюкуронизациясына жауапты фермент) тежемейді.

Шығарылуы

Эмтрицитабин негізінен несептегі дозасының толық (шамамен 86%) қалпына келуімен бүйрекпен және ішек арқылы (шамамен 14%) экскрецияланады. Эмтрицитабиннің дозасының 13%-ы несепте үш метаболит түрінде анықталды. Эмтрицитабиннің жүйелі клиренсі орташа алғанда 307 мл/минутқа тең болды. Эмтрицитабинді ішу арқылы қолданғаннан кейінгі жартылай шығарылу кезеңі шамамен 10 сағатты құрайды.

Рилпивириннің жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі шамамен 45 сағатты құрайды. Перораль ді ^{14}C-рилпивириннің бір реттік дозасын қолданғаннан кейін, радиоактивті дозалары нәжіс пен несепте орташа алғанда, сәйкесінше 85% және 6,1% анықталды. Нәжісте өзгермеген рилпивирин орташа алғанда, қабылданған дозасының 25%-ын құрады. Несепте рилпивириннің тек болар-болмас концентрациялары ғана (дозасының < 1%-ы) анықталды.

Тенофовир негізінен бүйрекпен, сүзілу нәтижесінде де, белсенді өзекшелік тасымалдану жүйесінің (адамның органикалық аниондарының тасымалдағышы 1 [hOAT1]) көмегімен де экскрецияланады. Вена ішіне енгізгеннен кейін қабылданған дозасының шамамен 70–80%-ы өзгеріссіз

күйде несеппен экскрецияланады. Тенофовирдің болжалды клиренсі орташа алғанда шамамен 307 мл/минутты құрады. Бүйректік клиренсі шамамен 210 мл/минутты құрауы тиіс, бұл шумақтық сүзіліс жылдамдығынан асып түседі. Бұл, белсенді өзекшелік сөліниіс тенофовирдің шығарылу үдерісінің маңызды бөлігі болып табылатындығын көрсетеді. Ішу арқылы қабылдағаннан кейін, тенофовирдің жартылай шығарылу кезеңі орташа алғанда 12-ден 18 сағатқа дейін құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

АИТВ-1-инфекциясын жұқтырған пациенттердің (65 жас шамасындағы және одан үлкен 2 пациент қана) деректерінің популяциялық фармакокинетикалық талдауы, рилпивириннің фармакокинетикасы барлық жас топтары үшін (18 жастан 78 жасқа дейінгі) салыстырмалы болып қала беретіндігін көрсетті.

Жыныс

Эмтрицитабин мен тенофовирдің фармакокинетикасы ерлер мен әйелдерде ұқсас. Ерлер мен әйелдердегі рилпивириннің фармакокинетикалық параметрлерінде клиникалық тұрғыдан елеулі айырмашылықтар білінген жоқ.

Нәсіл

Этникалық шығу тегі әр түрлі пациенттердегі фармакокинетикалық параметрлерінде клиникалық тұрғыдан елеулі айырмашылықтар білінген жоқ.

Балалар

Тұтас алғанда, жаңа туған сәбилердегі, балалар мен жасөспірімдердегі (4 айдан 18 жасқа дейінгі) эмтрицитабиннің фармакокинетикалық параметрлері ересектерде байқалғанымен ұқсас. Рилпивирин мен тенофовирдің балалар мен жасөспірімдердегі фармакокинетикалық параметрлері қазіргі кезде зерттелуде. Клиникалық деректердің жеткіліксіздігіне байланысты, балаларда дозалау жөніндегі ұсынымдарды келтіру мүмкін емес («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясының бұзылуы

Клиникалық зерттеулердің шектеулі мәліметтері Комплера препаратын бүйрек функциясының жеңіл дәрежелі бұзылуы бар (креатинин клиренсі 50–80 мл/мин) пациенттердің күніне бір рет қабылдауына болатындығын растайды. Алайда бүйрек функциясының жеңіл дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде препараттың жекелеген компоненттері, эмтрицитабин мен тенофовир дизопроксил фумаратының қауіпсіздігін ұзақ мерзімді бағалау жүргізілген жоқ. Сондықтан Комплера препараты ондай пациенттерде тек, егер емдеудің пайдасы болуы мүмкін қауіптен асып түсетін болса ғана пайдаланылуы тиіс ((«Қолдану тәсілі мен дозалары» және «Айрықша нұсқаулар» бөлімдерін қараңыз).

Комплера препараты бүйрек функциясының орташа немесе ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерге (креатинин клиренсі < 50 мл/мин)

ұсынылмайды. Пациенттердің бұл тобына эмтрицитабин мен тенофовирді дозалау аралықтарын түзету қажет, ал бұны біріктірілген препаратты пайдаланған кезде жүзеге асыруға болмайды («Қолдану тәсілі мен дозалары» және «Айрықша нұсқаулар» бөлімдерін қараңыз).
Фармакокинетикалық параметрлері негізінен, ауырлық дәрежелері әр түрлі бүйрек жеткіліксіздігі бар, АИТВ инфекциясы жоқ пациенттер 200 мг эмтрицитабиннің немесе 245 мг тенофовир дизопроксилдің бір реттік дозаларын қолданғаннан кейін анықталды. Бүйрек функциясы бұзылуының ауырлық дәрежесі бастапқы креатинин клиренсіне сәйкес анықталды (CrCl) (CrCl> 80 мл/минут кезіндегі бүйректің қалыпты функциясы; CrCl = 50–79 мл/минут кезіндегі бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы; CrCl = 30–49 мл/ минут кезіндегі бүйрек функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы және CrCl = 10-29 мл/ минут кезіндегі бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы).
Эмтрицитабиннің орташа экспозициясы (% CV) бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегі 12 (25%) мкг×сағ/мл-ден бүйрек функциясының жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде сәйкесінше 20 (6%) мкг×сағ/мл, 25 (23%) мкг×сағ/мл және 34 (6%) мкг×сағ/мл-ге дейін жоғарылаған.
Тенофовирдің орташа экспозициясы (%CV) бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегі 2185 (12%) мкг×сағ/мл-ден бүйрек функциясының жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде сәйкесінше 3064 (30%) нг×сағ/мл, 6009 (42%) нг×сағ/мл және 15985 (45%) нг×сағ/мл-ге дейін жоғарылаған.
Бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысы бар, гемодиализ қажет болған пациенттерде, диализ сессиялары арасындағы экспозициясы эмтрицитабинде 72 сағат ішінде 53 мкг×сағ/мл-ге (19%) дейін және тенофовирде 48 сағат ішінде 42857 нг×сағ/мл-ге (29%) дейін тұрақты түрде артқан.
АИТВ инфекциясын жұқтырған, бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде эмтрицитабинмен біріктірілген тенофовир дизопроксил фумаратының қауіпсіздігіне, вирусқа қарсы белсенділігі мен фармакокинетикасына баға беру мақсатында шағын клиникалық зерттеу жүргізілді. Бастапқы креатинин клиренсі минутына 50-ден 60 мл дейін, препаратты күніне бір рет қабылдап жүрген пациенттердің қосалқы тобы тенофовир экспозициясының 2-4 есе артуы мен бүйрек функциясының нашарлауын көрсетті.
Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде рилпивириннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Рилпивирин бүйрек арқылы болымсыз экскрецияланады. Бүйрек функциясының ауыр дәрежелі немесе терминальді сатысы бар пациенттерде, препараттың плазмадағы концентрациясы бүйрек функциясы бұзылуының салдарынан сіңірілуінің, таралуының және/немесе метаболизмінің екінші қайтара өзгеруіне байланысты артуы мүмкін. Рилпивириннің плазма ақуыздарымен байланысу деңгейі жоғары болғандықтан, оның гемодиализ немесе

перитонеальді диализ кезінде организмнен елеулі дәрежеде шығарылу ықтималдығы аз («Артық дозалануы» бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге Комплера препаратының дозасын түзету қажет емес, бірақ оны пациенттердің бұл тобына сақтықпен тағайындау керек. Комплера препараты бауыр функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) бар пациенттерде зерттелген жоқ.

Сондықтан оны бауырдың ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды ((«Қолдану тәсілі мен дозалары» және «Айрықша нұсқаулар» бөлімдерін қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылуының түрлі дәрежелері бар пациенттерде эмтрицитабиннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ.

Рилпивирин гидрохлориді негізінен бауыр арқылы метаболизденеді және элиминацияланады.

Бауырдың жеңіл дәрежедегі жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) бар 8 пациентті бақылау тобындағы 8 пациентпен және бауырдың орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) бар 8 науқасты бақылау тобындағы 8 пациентпен салыстырған зерттеуде, рилпивириннің бірнеше реттік дозаларының әсер ету деңгейі бауырдың жеңіл дәрежедегі жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) бар пациенттерде сәйкесінше бақылау топтарымен салыстырғанда 47%-ға жоғары болғанын және бауырдың орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) бар пациенттерде сәйкесінше бақылау топтарымен салыстырғанда 5%-ға жоғары болғанын көрсетті. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) бар пациенттерде рилпивириннің қолданылуы зерттелген жоқ. Алайда, фармакологиялық тұрғыдан белсенді, байланыспаған рилпивириннің әсері бауырдың орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі кезінде едәуір жоғарылайтынын жоққа шығаруға болмайды.

245 мг тенофовир дизопроксилдің бір реттік дозасы АИТВ инфекциясы, бауыр функциясы бұзылуының Чайлд-Пью шкаласына сәйкес анықталатын түрлі дәрежелері бар пациенттерде қолданылды. Тенофовирдің фармакокинетикалық параметрлері бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде айтарлықтай өзгерген жоқ, бұл аталған пациенттерде дозасын түзету қажет емес екендігін көрсетеді. Тенофовирдің C_{max} және $AUC_{0-\infty}$ орташа мәндері (%CV) бауыр функциясы қалыпты пациенттерде, бауырдың орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар науқастардағы 289 (46,0%) нг/мл және 2310 (43,5 %) нг×сағ/мл-мен, және бауырдың ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттердегі 305 (24,8 %) нг×сағ /мл және 2740 (44,0 %) нг×сағ/мл-мен салыстырғанда сәйкесінше 223 (34,8%) нг/мл және 2050 (50,8%) нг×сағ/мл құрады.

В гепатитінің және/немесе С гепатитінің қатарлас инфекциясы

Тұтас алғанда, В гепатиті бар пациенттердегі эмтрицитабиннің фармакокинетикалық параметрлері дені сау еріктілер мен АИТВ

инфекциясы бар пациенттерде байқалғандармен ұқсас болды.
Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректеріне сәйкес, В және/немесе С гепатиті вирусынан туындаған қатарлас инфекция рилпивириннің әсер ету деңгейіне елеулі әсер етпейді.
Эфавирензге негізделген режимнен ауысу
GS-US-264-0111 зерттеуінен алынған, тиімділігі жөніндегі деректер («Фармакодинамикасы» бөлімін қараңыз), рилпивириннің төмен экспозициясының қысқа мерзімі Комплера препаратының вирусқа қарсы тиімділігіне әсер етпейтінін көрсетеді. Эфавиренздің плазмадағы деңгейлерінің төмендеуіне байланысты, индукциялық әсері азаяды және рилпивириннің концентрациясы қалыпқа түседі. Ауысқаннан кейін эфавиренздің плазмалық деңгейлерінің төмендеуі мен рилпивириннің плазмадағы деңгейінің жоғарылауы кезінде, пациенттердің ешбіреуінде бір мезгілде эфавиренздің немесе рилпивириннің деңгейлері IC_{90} тиісінше деңгейлерінен төмен болған жоқ. Эфавирензге негізделген режимнен ауысқаннан кейін дозасын түзету қажет емес.
Фармакодинамикасы
Әсер ету механизмі және фармакодинамикалық әсерлері
Эмтрицитабин цитидиннің нуклеозидтік аналогы болып табылады. Тенофовир дизопроксил фумараты *in vivo* тенофовирге өзгереді, аденозин монофосфаты нуклеозидмонофосфатының (нуклеотид) аналогы. Эмтрицитабин де, тенофовир де, адамның иммун тапшылығы вирусына (АИТВ-1 және АИТВ-2) және В гепатиті вирусына қатысты спецификалық белсенділікке ие.
Рилпивирин АИТВ-1 кері транскриптазасының нуклеозидтік емес диарилпиримидинді тежегіші болып табылады. Рилпивириннің белсенділігіне АИТВ-1 кері транскриптазасын бәсекелестік емес тежеуі түрткі болады.
Эмтрицитабин мен тенофовир жасуша ферменттері арқылы, сәйкесінше эмтрицитабин трифосфаты мен тенофовир дифосфатын түзе отырып фосфорланады. *In vitro* зерттеулер, эмтрицитабиннің де, тенофовирдің де жасушада бір мезгілде орналасқан кезде толықтай фосфорлана алатындығын көрсетті. Эмтрицитабин трифосфаты мен тенофовир дифосфаты АИТВ-1 кері транскриптазасын бәсекелестік механизмі бойынша тежеп, вирустық ДНҚ тізбегі синтезінің терминациясына алып келеді.
Эмтрицитабин трифосфаты да, тенофовир дифосфаты да сүтқоректілердің ДНҚ-полимеразасының әлсіз тежегіштері болып табылады. Олардың митохондрияларға қатысты уыттылығы туралы *in vitr*о және *in vivo* деректер жоқ. Рилпивирин адамның жасушалық α және β ДНҚ-полимеразасын және митохондрияның γ ДНҚ-полимеразаны тежемейді.
Вирусқа қарсы in vitro белсенділігі
Эмтрицитабин, рилпивирин және тенофовидің біріктірілімі жасуша өсіріндісінде вирусқа қарсы синергиялық белсенділік танытады.
Эмтрицитабиннің АИТВ-1 зертханалық және клиникалық изоляттарына

қатысты вирусқа қарсы белсенділігі лимфобластоидтық жасушалар желісінде, MAGI-CCR5 жасушалары желісінде және шеткері қанның мононуклеарлық жасушаларында бағаланды. Эмтрицитабиннің тиімді концентрациясының (EC_{50}) 50%-ы 0,0013-тен 0,64 мкмоль дейінгі ауқымда болды.

Эмтрицитабин жасуша өсіріндісінде АИТВ-1 A, B, C, D, E, F, және G қосалқы түрлеріне қатысты вирусқа қарсы белсенділік (EC50 0,007-ден 0,075 мкмоль дейінгі мәндерінің ауқымында), сондай-ақ АИТВ-2 штамдарына қатысты спецификалық белсенділік (EC_{50} 0,007-ден 1,5 мкмоль дейінгі мәндерінің ауқымында) танытады.

Эмтрицитабиннің кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштерімен (КТНТ) (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир және зидовудин), кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштерімен (КТНЕТ) (делавирдин, эфавиренз, невирапин және рилпивирин) және протеаза тежегіштерімен (ПТ) (ампренавир, нелфинавир, ритонавир және саквинавир) біріктірілімін зерттеулерде аддитивтік немесе синергиялық әсер байқалды.

Рилпивирин жедел жұқпа жұқтырылған Т-жасушасы желісіндегі жабайы типті АИТВ-1 зертханалық штамдарына қатысты EC_{50} мәндерінің АИТВ-1/IIIB 0,73 нмоль (0,27 нг/мл) медианасымен белсенділік танытады. *In vitro* рилпивирин АИТВ-2-ге қатысты EC_{50} 2,510-нан 10,830 нмоль дейінгі ауқымдағы мәндерімен (920-дан 3970 нг/мл дейін) шектеулі белсенділігін көрсетсе де, клиникалық деректер жоқ болғандықтан, АИТВ-2 инфекциясын рилпивирин гидрохлоридімен емдеу ұсынылмайды.

Рилпивирин сонымен қатар АИТВ-1 штамдарының М тобының бастапқы изоляттарының кең ауқымына (A, B, C, D, F, G, H қосалқы түрлері) 0,07-ден 1,01 нмоль дейінгі (0,03-тен 0,37 нг/мл дейін) ауқымдағы EC_{50} мәндерімен және О тобының бастапқы изоляттарына қатысты 2,88-ден 8,45 нмоль дейінгі (1,06-дан 3,10 нг/мл дейін) ауқымдағы EC_{50} мәндерімен вирусқа қарсы белсенділік танытты.

Тенофовирдің АИТВ-1 зертханалық және клиникалық изоляттарына қатысты вирусқа қарсы белсенділігі лимфобластоидтық жасуша желілерінде, негізінен, моноциттерде/макрофагтарда және шеткері қанның лимфоциттерінде бағаланды. Тенофовирдің EC_{50} мәндері 0,04-тен 8,5 мкмоль дейінгі ауқымда болды.

Тенофовир жасуша өсіріндісінде АИТВ-1 A, B, C, D, E, F, G және O қосалқы түрлеріне қатысты (EC_{50} мәндерінің 0,5-тен 2,2 мкмоль дейінгі ауқымында) вирусқа қарсы белсенділік, сондай-ақ АИТВ-2 штамдарына қатысты (EC_{50} мәндерінің 1,6 мкмольден 5,5 мкмольге дейінгі ауқымында) спецификалық белсенділік танытты.

Тенофовирдің КТНТ (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин және зидовудин), КТНЕТ (делавирдин, эфавиренз, невирапин және рилпивирин) және ПТ-мен (ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир және саквинавир) біріктірілімін зерттеулерде аддитивтік немесе синергиялық әсер байқалды.

Резистенттілігі

Барлық қолда бар *in vitro* деректер мен бұрын ем қабылдамаған пациенттерден алынған деректерді ескере отырып, АИТВ-1 кері транскриптазасының резистенттілігімен байланысты келесі мутациялар, егер олар емдеу басталғанға дейін бар болса, Комплера препаратының белсенділігіне әсер етуі мүмкін: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A , E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L және L100I мен K103N үйлесімінде.

КТНЕТ-ға жоғарыда атап көрсетілгендерден басқа мутацияның (мысалы, жекелеген мутациялар ретінде K103N немесе L100I мутациясының) теріс әсер етуі жоққа шығарылмайды, өйткені пациенттердің жеткілікті санында *in vivo* зерттелген жоқ.

Басқа антиретровирустық дәрілік заттарды қолданғандағы сияқты, резистенттілігіне жүргізілген сынақтар және/немесе резистенттілігі жөніндегі тарихи деректер Комплера препаратын тағайындау үшін пайдаланылуы тиіс («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Жасуша өсіріндісі

Эмтрицитабинге немесе тенофовирге резистенттілік *in vitro* және кейбір АИТВ-1 инфекциясы бар пациенттерде эмтрицитабин үшін кері транскриптазаның (КТ) M184V немесе M184I кодондарындағы немесе тенофовир үшін кері транскриптазаның K65R кодонындағы орын басуының нәтижесінде байқалды. Бұдан өзге, АИТВ-1 кері транскриптазасының K70E кодонындағы орын басу абакавирге, эмтрицитабинге, тенофовирге және ламивудинге сезімталдықтың болар-болмас төмендеуін туғызады. Эмтрицитабинге немесе тенофовирге резистенттіліктің дамуының басқа механизмдері анықталған жоқ. M184V/I мутациясымен эмтрицитабин-резистентті вирустар ламивудинге айқаспалы резистенттілік танытты, бірақ диданозинге, ставудинге, тенофовирге, залцитабинге және зидовудинге сезімтал болып қала берді.

K65R кодонындағы мутация да абакавирге немесе диданозинге резистенттілікпен байланысты болуы және аталған препараттарға, сондай-ақ ламивудинге, эмтрицитабинге, және тенофовирге сезімталдықтың төмендеуіне алып келуі мүмкін. Тенофовир дизопроксил фумараты АИТВ-1 K65R мутациясы бар пациенттерде қолданылмауы тиіс. K65R, M184V және K65R+M184V кодондарындағы мутациялары бар АИТВ-1 рилпивиринге толықтай сезімтал болып қала береді.

Рилпивиринге және КТНЕТ-ға резистентті штамдар АИТВ-1 шығу тектері әр түрлі жабайы типтерінен алынған жасуша өсіінділерінде бөлініп алынды. Резистенттілікпен байланысты, келесі мутациялар L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C және M230I анағұрлым жиі байқалды.

АИТВ-1 инфекциясы бар, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған пациенттер

Резистенттілігіне талдау жүргізу үшін, тиімділігінің бастапқы талдауына қарағанда, вирусологиялық сәтсіздікті кеңірек анықтау пайдаланылды. Резистенттілігіне жүргізілген 96 апталық біріктірілген талдауда рилпивиринді эмтрицитабинмен / тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қабылдаған пациенттердің арасында, рилпивирин тобындағы пациенттерде вирусологиялық сәткіздіктің жоғары қаупі зерттеудің алғашқы 48 аптасы ішінде байқалды (рилпивирин тобында 11,5% және эфавиренз тобында 4,2%), ал вирусологиялық сәтсіздіктің емдеу топтары арасындағы ұқсас төмен деңгейлері талдаудың 48-ші аптасынан 96-шы аптасына дейін байқалды (рилпивирин тобында 15 науқас немесе 2,7% және эфавиренз тобында 14 пациент немесе 2,6%). Вирусологиялық сәтсіздіктердің ішінен 5/15 (рилпивирин) және 5/14 (эфавиренз) базалық вирустық жүктемесі ≤ 100000 көшірме / мл пациенттерде байқалды.

III фазадағы C209 және C215 клиникалық зерттеулерінің резистенттілігіне жүргізілген біріктірілген талдауының 96-шы аптасында эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумаратын + рилпивирин гидрохлоридін қабылдаған пациенттердің арасында, вирусологиялық сәтсіздікпен 78 пациент анықталды, олардың 71-інде резистенттілігі жөніндегі генотиптік ақпаратқа қол жеткізілді. Бұл талдауда, көбінесе КТНЕТ-мен байланысқан келесі мутацияларға резистенттілік дамыды: V90I, K101E, E138K / Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y және F227C. Анағұрлым кең таралған мутациялары талдаудың 48-ші және 96 апталарында ұқсас болды. Зерттеулерде V90I және V189I мутацияларының болуы бастапқыдан реакцияға әсер еткен жоқ. E138K орын басуы көбінесе рилпивиринмен, әдетте M184I орын басуымен бірге емдеу кезінде туындады. Рилпивирин тобындағы вирусологиялық сәтсіздікке ұшыраған пациенттердің 52%-ында КТНЕТ мен КТНТ қатарлас мутациялары дамыды. Емдеу кезеңінде 3 немесе одан да көп пациентте пайда болған, КТНТ-мен байланысты резистенттілігі бар мутациялар: K65R, K70E, M184V / I және K219E.

96 апта ішінде, рилпивирин тобындағы базалық вирустық жүктемесі ≤ 100000 көшірме / мл, орын басумен және / немесе рилпивиринге фенотиптік резистенттілікпен байланысты резистенттілік дамыған пациенттер саны (7/288), базалық вирустық жүктемесі > 100000 көшірме / мл пациенттерге қарағанда азырақ (30 / 262) болып шықты. Рилпивиринге резистенттілік дамыған пациенттердің ішінен, базалық вирустық жүктемесі ≤ 100000 көшірме / мл 4/7 пациентте және базалық вирустық жүктемесі > 100000 көшірме / мл 28/30 пациентте басқа КТНЕТ-ға айқаспалы резистенттілік туындады.

Вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген, АИТВ-1 инфекциясы бар пациенттер

GS-US-264-0106 зерттеуі: Комплера препаратын қабылдаған 469 пациенттің [емдеудің басында Комплера препаратына ауысқан 317 пациенттің (Комплера препараты тобы) және 24-ші аптада ауысқан 152 пациенттің ішінен (кешігіп ауысқан топ)], жалпы алғанда 7 пациентте қолжетімді генотиптік және фенотиптік деректерімен резистенттіліктің

дамуына талдау жүргізілді. Емдеудің басында Комплера препаратына ауысқан екі пациентте 24-ші аптада (317 пациенттің 2-еуі, 0,6%), және ритонавирмен күшейтілген протеаза тежегішін қабылдауды жалғастырған бір пациентте [базалық режимді қабылдауды жалғастырған топ (SBR)] (159 пациенттің 1-еуі, 0,6%) зерттеліп отырған препараттарға генотиптік және/немесе фенотиптік резистенттілік дамыды. 24-ші аптадан кейін, Комплера препараты тобындағы 2 қосымша пациентте 48-ші аптаға қарай АИТВ-1 резистенттілік дамыды (жалпы алғанда 469 пациенттің 4-еуі, 0,9%). Комплера препаратын қабылдаған қалған 3 пациентте резистенттілік дамыған жоқ.

Комплера препараты тобындағы пациенттерде туындаған резистенттіліктің анағұрлым кең таралған мутациялары кері транскриптазадағы M184V / I және E138K болды. Пациенттердің барлығы тенофовирге сезімтал болып қала берді. АИТВ-1 емі басталғанға дейін болған КТНЕТ-мен байланысты K103N орын басуымен Комплера препаратын қабылдаған 24 пациенттің ішінен, Комплера препараты тобындағы 18 пациенттің 17-сінде және SBR тобындағы 6 пациенттің 5-еуінде Комплера препаратына ауысқаннан кейін емдеудің сәйкесінше 48 аптасы мен 24 аптасынан соң вирусологиялық белсенділіктің бәсеңдеуі жалғаса берді. Емдеу басталғанға дейін бұрыннан K103N бар бір пациентте 48-ші аптаға қарай қосымша резистенттілікпен вирусологиялық сәтсіздік болды.

GS-US-264-0111 зерттеуі: Эфаверензден/эмтрицитабиннен/тенофовир дизопроксилінен Комплера препаратына ауыстырылған пациенттердің арасында (49 пациенттен 0) 4-ші аптаға қарай вирусологиялық сәтсіздігі болмаған 2 пациентте резистенттілік анықталған жоқ.

Айқаспалы резистенттілігі

АИТВ-1 рилпивиринге төзімділігінің дамуы кезінде эмтрицитабин мен тенофовирге, және керісінше айқаспалы төзімділіктің дамығаны байқалмайды.

Жасуша өсіріндісіндегі резистенттілігі

Эмтрицитабин: M184V/I кодонындағы орын басуымен эмтрицитабинге резистентті штамдар ламивудинге айқаспалы резистенттілік танытты, бірақ диданозинге, ставудинге, тенофовирге және зидовудинге сезімтал болып қала берді.

Ставудинге сезімталдықтың төмендеуіне түрткі болатын орын басулары бар, зидовудин-тимидин (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) немесе диданозин (L74V) аналогтарына резистенттілік мутациялары бар вирустардың штамдары эмтрицитабинге сезімтал болып қалды. K103N немесе рилпивиринге және басқа КТНЕТ-ға резистенттілікпен байланысты басқа орынбасулары бар АИТВ-1 эмтрицитабинге сезімтал болып қалды.

Рилпивирин гидрохлориді: КТ бір кодонындағы КТНЕТ-ға резистенттілік мутациясымен АИТВ-1 67 рекомбинантты штамдарының тобында, анағұрлым кең таралған K103N және Y181C мутацияларын қоса, рилпивирин бұл штамдардың 64-іне (96%) қатысты вирусқа қарсы

белсенділік танытты. Рилпивиринге сезімталдықтың жоғалуымен байланысты бір кодондағы резистенттілік мутациялары: K101P және Y181V/I болды. K103N орынбасуы рилпивиринге сезімталдықтың төмендеуіне алып келген жоқ, бірақ K103N мен L100I бірігуі рилпивиринге сезімталдықтың 7 есе төмендеуіне алып келді. Басқа бір зерттеуде, Y188L орынбасуы рилпивиринге сезімталдықтың клиникалық изоляттар арасында 9 есе және сайт-спецификалық мутанттар арасында 6 есе төмендеуіне алып келді.

Тенофовир дизопроксил фумараты: K65R және K70E кодондарындағы мутациялар зидовудинге сезімталдықты сақтай отырып, абакавирге, диданозинге, ламивудинге, эмтрицитабинге және тенофовирге сезімталдықтың төмендеуін туғызады.

АИТВ-1 зидовудин-тимидин аналогтарына резистенттілігінің M41L немесе L210W қоса, үш және одан да көп мутациялары бар пациенттерде, тенофовир дизопроксил фумаратына жауап реакциясы деңгейінің төмендегені байқалды.

АИТВ-1 инфекциясы бар және абакавирге/эмтрицитабинге/ламивудинге резистенттілікпен байланысты M184V мутациясы бар пациенттерде тенофовир дизопроксил фумаратына вирусологиялық жауап төмендеген.

K103N және Y181C мутациялары, немесе рилпивирин мен КТНЕТ-ға резистенттілікпен байланысты орынбасулары бар пациенттер тенофовирге сезімтал болды.

АИТВ-1 инфекциясы бар, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған пациенттер

Зерттеудің III фазасында рилпивирин гидрохлоридін эмтрицитабинмен / тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қабылдаған және вирусологиялық сәтсіздігі бар пациенттерде басқа КТНЕТ-ға резистенттілік, соның ішінде айқаспалы резистенттілік нәтижелері (C209 және C215-тен алынған жиынтық деректер) төмендегі 1 кестеде көрсетілген.

1 кесте: Рилпивирин гидрохлоридін эмтрицитабинмен / тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қабылдаған пациенттердегі C209 және C215 зерттеулерінің 96-шы аптасындағы фенотиптік және айқаспалы резистенттілік нәтижелері (жиынтық деректер) (резистенттілігіне жүргізілген талдаудың негізінде)

	Фенотиптік деректері бар пациенттерде (n = 66)	БВЖ[1] ≤ 100000 көшірме / мл (n = 22) пациенттерде	БВЖ [1] > 100000 көшірме / мл (n = 44) пациенттерде
Рилпивиринге резистенттілік [2]	31/66	4/22	27/44
этравиринге			
эфавирензге			
невирапинге	28/31	3/4	25/27
айқаспалы	27/31	3/4	24/27
резистенттілік[3]	13/31	1/4	12/27

Эмтрицитабинге/ ламивудинге резистенттілік (M184I / V)	40/66	9/22	31/44
Тенофовирге резистенттілік (K65R)	2/66	0/22	2/44

[1] БВН = базалық вирустық жүктеме.
[2] Рилпивирину фенотиптік резистенттілік (бақылаумен салыстырғанда > 3,7 есе өзгеруі).
[3] Фенотиптік резистенттілік (“Antivirogram” талдауынан).

АИТВ-1 инфекциясы бар, вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген пациенттер

GS-US-264-0106 зерттеуінде, ритонавирмен күшейтілген протеаза тежегішінен Комплера препаратына ауыстырылған 469 пациенттің 4-еуінде 48 аптадан соң Комплера препаратының кемінде бір компонентіне АИТВ-1 сезімталдығының азайғаны байқалды. Эмтрицитабинге/ ламивудинге *De Novo* резистенттілік 4 жағдайда, сондай-ақ рилпивиринге 2 жағдайда, ар қарай эфавирензге (2/2), невирапинге (2/2) және этравиринге (1/2) айқаспалы төзімділікпен байқалды

Электрокардиограмма көрсеткіштеріне әсері

Рилпивирин гидрохлоридінің күніне бір рет 25 мг ұсынылған дозасында QTcF аралығының ұзақтығына әсері рандомизацияланған плацебо және белсенді бақыланатын (күніне бір рет 400 мг моксифлоксацин) айқаспалы зерттеуде, дені сау 60 ересек пациентте тепе-теңдік жағдайында 24 сағаттан астам уақыт ішінде 13 өлшеумен бағаланды. Рилпивирин гидпрохлориді күніне бір рет 25 мг ұсынылған дозасында қабылдаған кезде, QTc аралығына клиникалық тұрғыдан маңызды әсер етуі білінген жоқ.

Рилпивирин гидрохлоридін дені сау еріктілер қабылдаған емдік дозаларынан артық (күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг) дозаларда қолданғанда, зерттеліп отырған препарат пен плацебо арасындағы QTcF аралығы мәндеріндегі ең жоғарғы орташа және уақыты келісілген және мәндерді түзеткеннен кейінгі айырмашылық (сенімді аралықтың жоғарғы шегі 95%) сәйкесінше 10,7 (15,3) және 23,3 (28,4) мс құрады. Тепе-теңдік жағдайы аясында препаратты күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг дозаларда қабылдау қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясының (C_{max}) орташа мәнінің рилпивирин гидрохлоридін тәулігіне бір рет 25 мг ұсынылған дозасында қабылдағандағы тепе-теңдік жағдайы аясында байқалған C_{max} орташа мәнімен салыстырғанда шамамен, сәйкесінше 2,6 немесе 6,7 есе жоғарылауына алып келді.

Клиникалық тәжірибе

АИТВ-1 инфекциясы бар, бұрын ем қабылдамаған пациенттер

Комплера препаратының тиімділігінің дәлелі 2 рандомизацияланған, салыстырмалы, жасырын, белсені бақыланатын C209 және C2I596 зерттеулерінің 96 аптадан кейінгі деректерінің талдауына негізделіп отыр. Зерттеуге АИТВ-1 инфекциясы бар, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған (n = 1,368), плазмадағы АИТВ-1 РНҚ ≥ 5000 көшірме / мл пациенттер кірістірілді, оларға КТН(t)Т-ға сезімталдығына және КТНЕТ-ға резистенттілікпен байланысты спецификалық мутациялардың жоқытығын анықтау үшін скрининг жүргізілді. Зерттеулер фондық режимін (ФР) қоспағанда, конструкциясы жағынан ұқсас болды. Пациенттер ФР-ге қосымша не күніне бір рет 25 мг рилпивирин гидрохлоридін (n = 686), не күніне бір рет 600 мг эфавирензді (n = 682) қабылдау үшін 1: 1 арақатынаста рандомизацияланды. C209 зерттеуінде (n = 690), ФР-ге эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумараты кірді. C215 зерттеуінде (n = 678), ФР зерттеуші таңдаған 2 КТН(t)Т-дан құралды: эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумараты (60%, N = 406) немесе ламивудин/зидовудин (30%, n = 204) немесе абакавир плюс ламивудин (10%, n = 68).

C209 және C215 үшін біріктірілген талдауда эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумаратынан тұратын фондық режимді қабылдаған пациенттерде рилпивирин және эфавиренз топтары арасындағы демографиялық және бастапқы сипаттамалары теңдестірілді. 2 кестеде аурудың анықталған демографиялық және бастапқы сипаттамалары көрсетілген. Рилпивирин және эфавиренз тобына рандомизацияланған пациенттерде плазмадағы АИТВ-1 РНҚ медианасы 5,0 және 5,0 $\log_{10}$ көшірме / мл құрады, ал CD4 жасушалары санының орташа деңгейі сәйкесінше 247 x 10^6 жасуша/л және 261 x 10^6 жасуша/л құрады.

2 кесте: АИТВ-1 инфекциясы бар, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған ересек пациенттердің C209 және C215 зерттеулеріндегі 96 аптадағы демографиялық және бастапқы сипаттамалары (рилпивирин гидрохлоридін немесе эфавирензді эмтрицитабинмен/тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қабылдаған пациенттер үшін біріктірілген деректер)

	Рилпивирин + Эмтрицитабин / Тенофовир дизопроксил фумараты n = 550	**Эфавиренз + Эмтрицитабин / Тенофовир дизопроксил фумараты n = 546**
Демографиялық сипаттамалары		
Орташа жас шамасы (белгілі бір ауқымда), жас	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Жынысы		

Ерлер	78%	79%
Әйелдер	22%	21%
Нәсілі		
Европеоидтар	64%	61%
Негроидтар / Афроамерикалықтар	25%	23%
Азиаттар	10%	13%
Басқалары	1%	1%
Жергілікті ережелерге сәйкес анықтауға рұқсат етілмейді	1%	1%
Аурудың бастапқы сипаттамалары		
Плазмадағы АИТВ-1 РНҚ бастапқы деңгейінің медианасы (белгілі бір ауқымда), log_{10} көшірме / мл	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
CD4 бастапқы деңгейінің медианасы + жасушалар саны (белгілі бір ауқымда), x 10^6 жасуша/л	247 (1-888)	261 (1-857)
В / С гепатиті ко-инфекциясы бар пациенттердің пайызы	7.7%	8.1%

48 аптада және 96 аптада жүргізілген Вирусологиялық жауаптың (<50 РНК АИТВ-1 көшірме / мл) қосалқы тобының және базалық вирустық жүктеме бойынша (III фазадағы екі, C209 және C215 клиникалық зерттеулерінің біріктірілген деректері, эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумаратынан тұратын негізгі режимді қабылдаған пациенттер үшін) вирусологиялық сәтсіздіктің талдауы 3 кестеде келтірілген. 96 аптадағы жауап жылдамдығы (дәлелденген анықталмайтын вирустық жүктемесі <50 АИТВ-1 РНҚ көшірме / мл) рилпивирин және эфавиренз топтары арасында салыстырмалы болды. 96 аптада вирусологиялық сәтсіздіктің даму жиілігі эфавиренз тобына қарағанда рилпивирин тобында жоғары болды; алайда, вирусологиялық сәтсіздіктердің көпшілігі емдеудің алғашқы 48 аптасы ішінде орын алды. Жағымсыз құбылыстарға байланысты зерттеуден шығып қалған пациенттер саны 96 аптада рилпивирин тобына қарағанда эфавиренз тобында көп болды.

3 кесте: C209 және C215 зерттеулерінен алынған рандомизацияланған емдеудің (рилпивирин гидрохлоридін немесе эфавирензді эмтрицитабинмен/тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қабылдаған пациенттердің біріктірілген деректері) 48 (бастапқы) және 96 апталардағы вирусологиялық нәтижелері

	Рилпивирин + эмтрицитабин	**Эфавиренз + эмтрицитабин**	**Рилпивирин +**	**Эфавиренз + эмтрицитабин**

	/ тенофовир дизопроксил фумараты n = 550	/ тенофовир дизопроксил фумараты n = 546	эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумараты n = 550	/ тенофовир дизопроксил фумараты n = 546
	48 апта		**96 апта**	
Жалпы жауап (РНК АИТВ-1 <50 көшірме / мл (TLOVR[a]))[b]	83.5% (459/550) (80.4, 86.6)	82,4% (450/546) (79.2, 85.6)	76.9% (423/550)	77.3% (422/546)
Базалық вирустық жүктеме бойынша (көшірме / мл)				
≤ 100000	**89.6% (258/288) (86.1, 93.1)**	**84.8% (217/256) (80.4, 89.2)**	**83.7% (241/288)**	**80.8% (206/255)**
> 100000	76.7% (201/262) (71.6, 81.8)	80,3% (233/290) (75.8, 84.9)	69.5% (182/262)	74.2% (216/291)
Базалық мөлшері бойынша CD4 (х 10^6 жасуша/л)				
<50	51.7% (15/29) (33.5, 69.9)	79.3% (23/29) (64.6, 94.1)	48.3% (28.9, 67.6)	72,4% (55.1, 89.7)
≥ 50-200	80.9% (123/152) (74.7, 87.2)	80.7% (109/135) (74.1, 87.4)	71.1% (63.8, 78.3)	72.6% (65.0, 80.2)
≥ 200-350	86.3% (215/249) (82.1, 90.6)	82.3% (205/249) (77.6, 87.1)	80.7% (75.8, 85.7)	78.7% (73.6, 83.8)
≥ 350	89.1% (106/119) (83.5, 94.7)	85.0% (113/133) (78.9, 91.0)	84,0% (77.4, 90.7)	80.5% (73.6, 87.3)
Жауаптың болмауы				
Вирусологиялық сәтсіздік (барлық пациенттер)	9.5% (52/550)	4.2% (23/546)	11.5% (63/550)[c]	5.1% (28/546)[d]
Базалық вирустық жүктеме бойынша (көшірме / мл)				
≤ 100000	**4.2% (12/288)**	**2.3% (6/256)**	**5.9% (17/288)**	**2.4% (6/255)**
> 100000	15.3% (40/262)	5.9% (17/290)	17.6% (46/262)	7.6% (22/291)
Өлім	0	0.2% (1/546)	0	0.7% (4/546)
Жағымсыз құбылыстарға (ЖҚ) байланысты тоқтатылған	2.2% (12/550)	7.1% (39/546)	3.6% (20/550)	8.1% (44/546)
ЖҚ-мен байланыссыз себептер бойынша тоқтатылған[e]	4.9% (27/550)	6.0% (33/546)	8% (44/550)	8.8% (48/546)

n = емдеу тобындағы пациенттердің жалпы саны.

[a]ITT TLOVR = ITT тобындағы вирусологиялық жауап жоғалған кездегі уақыт.

[b] Қалыпты жуықтау мәнін пайдалана отырып, реакция жылдамдығының айырмашылығы 1% (95% сенімді аралық -3%-дан 6%-ға дейін) құрайды.

[c] 17 жаңа вирусологиялық сәтсіздік бастапқы талдаудың 48 аптасы мен 96 апталарының арасында анықталды (базалық вирустық жүктемесі ≤ 100000 көшірме / мл 6 пациент

және базалық вирустық жүктемесі > 100000 көшірме / мл 11 пациент). Зерттеудің ЖҚ-мен байланыссыз себептермен тоқтатылуына алып келген вирусологиялық сәтсіздік вирусологиялық сәтсіздік реклассификацияларының анағұрлым кең таралғандарымен 48 аптадағы бастапқы талдауда реклассификация жүргізілді.
[d] 10 жаңа вирусологиялық сәтсіздік бастапқы талдаудың 48 аптасы мен 96 апталарының арасында анықталды (базалық вирустық жүктемесі ≤ 100000 көшірме / мл 3 науқас және базалық вирустық жүктемесі > 100000 көшірме / мл 7 пациент). Зерттеудің ЖҚ-мен байланыссыз себептермен тоқтатылуына алып келген вирусологиялық сәтсіздік реклассификацияларының анағұрлым кең таралғандарымен 48 аптадағы бастапқы талдауда реклассификация жүргізілді.
[e] мысалы, келесі қадағалау үшін жоғалтылған, келісім беруден бас тартқан.

Эмтрицитабинмен/тенофовир дизопроксил фумараты + эфавирензбен салыстырғанда, эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумараты + рилпивирин гидрохлориді АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл жетуінде нашар нәтиже берген жоқ.
96 аптада CD4 санының бастапқы деңгейінен орташа өзгерістері эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумаратынан тұратын негізгі режимді қабылдаған пациенттер арасында рилпивирин және эфавиренз топтары үшін сәйкесінше +226 x 10^6 жасуша/л және 222 + x 10^6 жасуша/л құрады.
48-ші аптамен салыстырғанда, 96 аптада айқаспалы резистенттіліктің жаңа мысалдары анықталған жоқ. 96 аптадағы вирусологиялық сәтсіздік пен фенотиптік резистенттілікті анықтау хаттамасы бар пациенттер үшін резистенттілік нәтижесі 4 кестеде келтірілген:

4 кесте: C209 және C215 зерттеулерінен 96 аптада алынған фенотиптік резистенттілік нәтижелері (рилпивирин гидрохлоридін немесе эфавирензді эмтрицитабинмен / тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қабылдаған пациенттердің біріктірілген деректері) (резистенттілігін талдаудың негізінде)

	Рилпивирин + эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумараты n = 550	**Эфавиренз + эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумараты n = 546**
Эмтрицитабинге/ламивудинге резистенттілік	7.3% (40/550)	0.9% (5/546)
Рилпивиринге резистенттілік	5.6% (31/550)	0
Эфавирензге резистенттілік	5.1% (28/550)	2.2% (12/546)

Комплера препаратымен емдеуге жауап бермеген және Комплера препаратына резистенттілікке ие пациенттерде бекітілген басқа КТНЕТ-ға (этравирин, эфавиренз, невирапин) айқаспалы резистенттілік дамыды.
АИТВ-1 инфекциясы бар, вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген пациенттер
GS-US-264-0106 зерттеуі: Екі КТНТ-мен бірге ритонавирмен күшейтілген протеаза тежегішінен Комплера STR препаратына ауысудың тиімділігі

мен қауіпсіздігі АИТВ-1 инфекциясы бар, вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген ересек пациенттерді рандомизацияланған ашық зерттеуде бағаланды. Пациенттер анамнездегі вирусологиялық сәтсіздіксіз және Комплера препаратының үш компоненттінің кез келгеніне резистенттіліксіз, және скринингке дейін кемінде 6 ай бойы вирусологиялық белсенділіктің тұрақты бәсеңдеуімен (АИТВ -1 РНК <50 көшірме / мл) антиретровирустық емнің бірінші немесе екінші курсынын өтуге тиіс болды. Пациенттер Комплера препаратына бірден көшірілген топқа (Комплера препараты тобы, n = 317), немесе базалық антиретровирустық емді 24 апта бойына жалғастырған (SBR, n = 159), кейін қосымша 24 аптада Комплера препаратына алмастырылған топқа (кешірек ауысқан топ, n = 152) 2: 1 арақатынаста рандомизацияланды. Пациенттердің орташа жасы 42 жас (19- 73 жас аралығында), 88%-ы ерлер болды, 77%-ы еуропалықтар, 17%-ы қара нәсілділер, және 17%-ы латын американдықтар болды. CD4 жасушаларының бастапқы орташа деңгейі 584 x 10^6 жасуша/л (42- 1,484 ауқымында). Рандомизация тенофовир дизопроксил фумараты және / немесе лопинавир/ритонавир қолданылған негізгі режимдерге бөлінді.
24 аптадан кейінгі емдеу нәтижелері 5 кестеде келтірілген.

5 кесте: GS-US-264-0106 зерттеуінің 24-ші аптасында рандомизацияланған емдеудің нәтижелері[a]

	Комплера препараты тобы, n = 317	**базалық режимде қабылдауды жалғастырған топ (SBR) n= 159**
24 апта емдеуден кейінгі вирусологиялық жетістік [b] АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл	94% (297/317)	90% (143/159)
Вирусологиялық сәтсіздік [c]	1% (3/317)	5% (8/159)
24 аптада вирусологиялық деректері жоқ		
Зерттеліп отырған препараттың ЖҚ-ға немесе өлімге байланысты тоқтатылуы[d]	2% (6/317)	0%
Зерттеліп отырған препараттың басқа себептерге байланысты тоқтатылуы және АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл бойынша соңғы қолжетімді деректер [e]	3% (11/317)	3% (5/159)
Жоғалған деректер, бірақ пациенттер зерттеліп отырған препаратты қабылдауды жалғастыра береді	0%	2% (3/159)
CD4 бастапқы деңгейімен салыстырғанда орташа артуы (x 10^6 жасуша/л)	+10	+22

[a]24 апта: 127 және 210 күн (қоса алғанда) аралығында.
[b]Түсірілімдердің талдауы.

[c]24 аптада АИТВ-1 РНҚ ≥ 50 көшірме / мл болған пациенттерді, зерттеуді препарат тиімділігінің болмауына немесе жеткіліксіздігіне байланысты ерте тоқтатқан пациенттерді, зерттеуді жағымсыз құбылыстармен немесе өліммен байланыссыз басқа себептерге байланысты тоқтатқан пациенттерді қоса, тоқтатылған сәттегі вирустық мән ≥ 50 көшірме / мл құрады.
[d]Зерттеуді жағымсыз құбылыстарға немесе өлімге байланысты, 1-ші күннен бастап 14-ші аптаға дейінгі кез келген сәтте, көрсетілген уақыт ішінде емдеу туралы вирусологиялық деректер жоқ кезде тоқтатқан пациенттерді қоса.
[e] Зерттеуді жағымсыз құбылыстарға немесе өлімге және тиімділігінің болмауымен немесе жеткіліксіздігімен байланысты емес басқа себептермен тоқтатқан пациенттерді қоса, мысалы, келісім беруден бас тартқан, ары қарай қадағалау үшін жоғалтылған және т.б.

Комплера препаратына ауысу ритонавирмен күшейтілген протеаза тежегішін екі КТНТ-мен бірге қабылдауды жалғастырған пациенттермен салыстырғанда АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл деңгейінің сақталуын нашарлатты [емдеудегі айырмашылық (95% CA): + 3.8% (- 1.6%-дан 9.1%-ға дейін)].
Емдеудің базалық кестесін 24 апта бойы жалғастырған, содан соң Комплера препараына ауысқан SBR тобындағы пациенттердің ішінен, пациенттердің 92%-ында (140/152) Комплера препаратымен емдеудің 24 аптасынан кейін АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл болды, бұл Комплера препаратына бірден ауыстырылған пациенттердегі 24 апталық нәтижелерге сәйкес келеді.
48 аптада, Комплера препаратына дереу ауыстыру үшін рандомизацияланған 89% (283/317) пациентте (Комплера препараты тобы) АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл болды, 3%-ы (8/317) вирусологиялық сәтсіздіктер ретінде (АИТВ РНҚ≥ 50 көшірме / мл), және 8%-ы (26/317), 48 аптада қолжетімді деректері жоқтар ретінде бағаланды. 48 аптадағы қолжетімді деректері жоқ 26 пациенттің ішінен 7 пациент зерттеуді жағымсыз құбылыстарға немесе өлімге байланысты тоқтатты, 16 пациент зерттеуді басқа себептермен тоқтатты, және 3 науқаста деректер болған жоқ, бірақ олар зерттеудегі препаратты қабылдауды жалғастыра берді. Емдеу кезінде 48 аптадағы талдауда CD4 жасушалар санының өзгеру медианасы +17 x 10^6 жасуша/л құрады.
Комплера препараты тобындағы 7/317 пациент (2%) және кейіннен ауыстырылған топтағы 6/152 пациент (4%) зерттеуді емдеуден (TEAE) туындаған жағымсыз құбылыстарға байланысты тоқтатты. SBR тобындағы пациенттердің бірде-біреуі зерттеуді емдеуден (TEAE) туындаған жағымсыз құбылыстарға байланысты тоқтатқан жоқ.
GS-US-264-0111 зерттеуі: Эфавирензден / эмтрицитабиннен / Тенофовир дизопроксил фумаратынан STR Комплера препаратына ауысқан кездегі тиімділігі, қауіпсіздігі мен фармакокинетикасы АИТВ-1 инфекциясы бар, вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген ересек пациенттердегі ашық зерттеуде бағаланды. Пациенттер алғашында антиретровирустық емнің алғашқы курсы ретінде, кемінде үш ай бойы тек

эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксилін ғана қабылдауға тиіс болды, және эфавиренздің жақпаушылығына байланысты емдеу курсын өзгертуге келісті. Пациенттерде емдеу басталғанға дейін кемінде 8 апта бойы вирусологиялық белсенділіктің бәсеңдеуі тұрақты болуы, анамнезінде Комплера препаратының үш компонентінің кез келгеніне резистенттілік болмауы, және скрининг кезінде АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл болуы тиіс. Пациенттер эфавирензден/ эмтрицитабиннен / тенофовир дизопроксилінен Комплера препаратына тоқтату кезеңінсіз ауыстырылды.
Комплера препаратының кемінде бір дозасын қабылдаған 49 пациенттің ішінен, 100% пациентте емдеудің 12 және 24 аптасында вирусологиялық белсенділіктің бәсеңдеуі (АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл) сақталды. 48 аптада, пациенттердің 94%-ында (46/49) вирусологиялық белсенділіктің бәсеңдеуі сақталып қалды, және 4%-ы (2/49) вирусологиялық сәтсіздіктер ретінде бағаланды (АИТВ-1 РНҚ ≥ 50 көшірме / мл). Бір пациентте (2%) 48 аптада қолжетімді деректер болған жоқ; препаратты зерттеу хаттаманың бұзылуына (яғни ЖҚ-мен немесе өліммен баланыссыз басқа себеппен) АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме / мл құраған соңғы қолжетімді деректерге байланысты тоқтатылды.
Балалар
Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік АИТВ-1 емдеу кезінде педиатриялық популяцияның бір немесе бірнеше қосалқы жиынтығындағы тобында Комплера препаратын зерттеу нәтижелерін беруден бас тартты (педиатрияда қолданылуы жөнінде ақпарат алу үшін «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз).

Қолданылуы
Комплера препараты кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштері (КТНЕТ) класына, тенофовирге немесе эмтрицитабинге төзімділікпен байланысты мутациялары жоқ ересек пациенттердегі адамның 1 типті иммун тапшылығы (АИТВ-1) вирусын емдеу үшін, және АИТВ-1 РНҚ вирустық жүктемесінің көрсеткіші ≤100 000 көшірме/мл пациенттерді емдеу үшін көрсетілген (4.2, 4.4 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).
Басқа антиретровирустық дәрілік препараттармен жағдайдағы сияқты, Комплера препаратын пайдаланған кезде резистенттілікке жүргізілген генотиптік талдау нәтижелерін /анамнезді басшылыққа алу керек («Айрықша нұсқаулар» және «Фармакодинамикасы» бөлімдерін қараңыз).

Қолдану тәсілі және дозалары дозы
Емдеуді АИТВ инфекциясын емдеуде тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.
Ересектер
Препаратың ұсынылған дозасы – тәулігіне бір рет, ішке, **тамақтану кезінде** бір таблетка. Таблетканы тұтастай жұтып, сумен ішіп жіберу керек. Таблеткаларды шайнауға немесе сындыруға болмайды, өйткені бұл препараттың сіңірілуіне әсер етуі мүмкін.

Егер Комплера препаратының компоненттерінің біреуін тоқтату немесе дозасын өзгерту қажет болса, эмтрицитабиннің, рилпивирин гидрохлориді мен Тенофовир дизопроксил фумаратының нарықта қолданыста жүрген басқа жекелеген дәрілік түрлерін қолдану керек (аталған препараттарды қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды қараңыз).
Егер препаратты қабылдаудағы кешігу 12 сағаттан аз болса, өткізіліп алған дозасын тамақпен бірге барынша тезірек қабылдау және препараттың әдеттегі дозалану режимін қайта бастау керек. Егер препаратты қабылдаудағы кешігу 12 сағаттан артық болса, өткізіліп алған дозасын қабылдамау керек; келесі таблетка әдеттегі уақытында қабылданады.
Егер науқаста Комплера препаратын қабылдағаннан кейін 4 сағат ішінде құсу туындаса, тамақпен бірге Комплера препаратының тағы бір таблеткасы қабылдануы тиіс. Егер науқаста құсу Комплера препаратын қабылдағаннан кейін4 сағаттан астам уақыттан соң туындаса Комплера препаратының келесі жоспарлы дозасын қабылдайтын уақытқа дейін препараттың тағы бір таблеткасын қабылдау қажет емес.
Дозасын түзету
Комплера препараты мен рифабутинді бірге қолдану қажет болған жағдайда, рифабутинмен бірге қолданудың барлық кезеңі бойына күніне 25 мг рилпивиринді қосымша қабылдау ұсынылады («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз).
Пациенттердің ерекше топтары
Егде жастағы пациенттер
65 жастан асқан пациенттерде Комплера препаратының қолданылуы зерттелген жоқ. Комплера препараты жастағы пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс егде («Айрықша нұсқаулар» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).
Бүйрек функциясының бұзылуы
Комплера препаратымен емдеу емдеудің алғашқы сатыларында қандағы креатининнің орташа концентрациясының аздап жоғарылауын туғызды. Бұл параметр уақыт өте келе тұрақты болып қалды және клиникалық тұрғыдан маңызды болып саналмайды («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).
Клиникалық зерттеулердің шектеулі мәліметтері бүйрек функциясының жеңіл дәрежелі бұзылуы (креатинин клиренсі 50–80 мл/мин) бар пациенттердегі Комплера препаратын күніне бір рет дозалау режимін растайды. Алайда, бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде препараттың жекелеген компоненттерінің (эмтрицитабин және Тенофовир дизопроксил фумараты) қауіпсіздігін бағалау жүргізілген жоқ. Сондықтан Комплера препараты бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде тек, егер емдеудің ықтимал пайдасы болуы мүмкін қауіптен асып түсетін болса ғана қолданылуы тиіс («Айрықша нұсқаулар» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).
Комплера препаратын бүйрек функциясының орташа немесе ауыр дәрежедегі бұзылуы бар (креатинин клиренсі < 50 мл/мин) пациенттерде

қолдану ұсынылмайды, өйткені ондай пациенттерге эмтрицитабин мен Тенофовир дизопроксил фумаратын дозалау аралығын түзету қажет, оны біріктірілген препаратты пайдаланған кезде жүзеге асыру мүмкін емес «Айрықша нұсқаулар» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы

Комплера препаратының бауыр функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А және В класы) пациенттерде қолданылуына қатысты ақпарат шектеулі. Бауыр функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге Комплера препаратының дозасын түзету қажет емес. Дегенмен, Комплера препаратын бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Комплера препараты бауыр функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) пациенттерде зерттелген жоқ. Сондықтан да препаратты пациенттердің аталған тобында қолдану ұсынылмайды.

АИТВ инфекциясы және қатарлас В гепатиті бар пациенттерде препарат тоқтатылған жағдайда, пациенттердің гепатиттің өршу белгілерінің анықталуына қатысты жай-күйі мұқият бақылануы тиіс.

Балалар

Комплера препаратының 18 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Қазіргі сәтке дейін алынған фармакокинетикалық деректер «Фармакокинетикасы» бөлімінде келтірілген, бірақ ұсынымдарды әзірлеу мүмкін емес.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейіні

Эмтрицитабин, рилпивирин және Тенофовир дизопроксил фумаратының препарат компоненттері ретіндегі біріктірілімі бұрын ем қабылдамаған пациенттерде зерттелді (III фаза С209 және С215 зерттеулері). Комплера препаратының бір реттік дозасын қабылдау режимі (STR) вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген, ритонавирмен (GS-АҚШ-264-0106 III фазадағы зерттеуі) немесе эфавирензбен/ эмтрицитабинмен / тенофовир дизопроксил фумаратымен (GS-АҚШ-264-0111 зерттеуінің IIb фазасы) күшейтілген протеаза тежегішін қолдану режимінен ауыстырылған пациенттерде зерттелді. Бұрын ем қабылдамаған пациенттерде анағұрлым жиі хабарланған, рилпивирин гидрохлоридімен және эмтрицитабинмен/тенофовир дизопроксил фумаратымен байланысты болуы мүмкін немесе ықтимал жағымсыз реакциялар, жүрек айнуы (9%), бас айналуы (8%), патологиялық түс көрулер (8%), бас ауыруы (6 %), диарея (5%) және ұйқысыздық (5%) болды (III фазадағы С209 және С215 клиникалық зерттеулерінен алынған жиынтық деректер, «Фармакодинамикасы» бөлімі). Зерттеудің 48 және 96 апталары арасында жаңа жағымсыз реакциялар анықталған жоқ. Вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген, Комплера препаратына ауыстырылған

пациенттерде Комплера препаратымен байланысты болуы мүмкін немесе ықтимал жағымсыз реакциялар анағұрлым жиі хабарланды: шаршау (3%), диарея (3%), жүрек айнуы (2%) және ұйқысыздық (2%) (III фазадағы GS-США-264- 0106 зерттеуінің 48 апталық деректері). Вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген, Комплера препаратына GS-US-264-0106 және GS-US-264-0111 клиникалық зерттеулерінде ауыстырылған пациенттерде жаңа жағымсыз реакциялар тіркелген жоқ. Эмтрицитабин мен Тенофовир дизопроксил фумаратының бұл зерттеулердегі қауіпсіздік бейіні осы заттар бойынша алынған алдыңғы тәжірибеге сәйкес келеді, ол кезде әр зат басқа бір антиретровирустық препараттармен енгізілген.

Тенофовир дизопроксил фумаратын қабылдап жүрген пациенттерде, бүйрек жеткіліксіздігінің, бүйрек функциясының бұзылуы мен бүйректің проксимальді тубулопатиясының (соның ішінде Фанкони синдромы) кейде сүйек тінінің патологиясына алып келетін (сирек жағдайларда сынулардың дамуына ықпал ететін) сирек реакциялары хабарланды. Комплера препаратын қабылдап жүрген пациенттерде бүйрек функциясына мониторинг жүргізу ұсынылады («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Тенофовир дизопроксил фумараты мен эмтрицитабинді қолдану липодистрофияның дамуымен қатар жүруі мүмкін («Айрықша нұсқаулар» және «Жағымсыз әсерлері» бөлімін *Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасын* қараңыз*)*. Қатарлас В гепатитімен АИТВ инфекциясы бар пациенттерде Комплера препаратын тоқтату гепатиттің ауыр өршуімен қатар жүруі мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Жағымсыз әсерлердің кесте түріндегі тізбесі

Комплера препаратының компоненттерімен емдеумен байланысты болуы мүмкін, клиникалық зерттеу мен тіркеуден кейінгі тәжірибеден алынған жағымсыз реакциялар 6 кестеде атап көрсетілген. Ары қарай атап келтірілген жағымсыз әсерлер туындау жиілігіне және жүйе-ағза кластары (ЖАК) бойынша жіктелді. Туындау жиілігінің санаттары келесі қағида бойынша анықталды: өте жиі (≥ 1/10), жиі (≥ 1/100 және < 1/10), жиі емес (≥ 1/1 000 және < 1/100), сирек (≥ 1/10 000 және < 1/1 000). Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар туындау жиілігінің азаю тәртібімен келтірілген.

6 кесте: Комплера препаратының жекелеген компоненттерімен байланысты жағымсыз реакциялардың клиникалық зерттеу мен тіркеуден кейінгі тәжірибе негізіндегі кесте түріндегі тізбесі.

Жиілігі	**Эмтрицитабин**	**Рилпивирин гидрохлориді**	**Тенофовир дизопроксил фумараты**
Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар:			
Жиі:	нейтропения	Лейкоциттер санының азаюы, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, тромбоциттер санының азаюы	

Жиі емес:	анемия[2]		
Иммундық жүйе тарапынан болатын бұзылулар:			
Жиі:	аллергиялық реакциялар		
Жиі емес:		иммундық қайта белсенділену синдромы	
Зат алмасу және тамақтану тарапынан болатын бұзылулар:			
Өте жиі:		жалпы холестерин деңгейінің жоғарылауы (аш қарында), ТТЛП холестерині деңгейінің жоғарылауы (аш қарында)	гипофосфатемия[1]
Жиі:	гипергликемия, гипер-триглицеридемия	тәбеттің төмендеуі, триглицеридтер деңгейінің жоғарылауы (аш қарында)	
Жиі емес:			гипокалиемия[1]
Сирек:			лактоацидоз
Психика тарапынан болатын бұзылулар:			
Өте жиі:		ұйқысыздық	
Жиі:	ұйқысыздық, патологиялық түс көрулер	депрессия, патологиялық түс көрулер, ұйқының бұзылуы, көңіл-күйдің жабығуы	
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар			
Өте жиі:	бас ауыруы	бас ауыры, бас айналуы	бас айналуы
Жиі:	бас айналуы	ұйқышылдық	бас ауыруы
Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар:			
Өте жиі:	диарея, жүрек айнуы	жүрек айнуы, панкреатиндік амилаза деңгейінің жоғарылауы	диарея, құсу, жүрек айнуы
Жиі:	панкреатиндік амилаза деңгейінің жоғарылауын қоса, амилаза деңгейінің жоғарылауы; сарысудағы липаза деңгейінің жоғарылауы, құсу, іштің ауыруы, диспепсия	іштің ауыруы, құсу, липаза деңгейінің жоғарылауы, іш тұсындағы жайсыздық, ауыздың құрғауы	іштің ауыруы, іштің кебуі, метеоризм
Жиі емес:			панкреатит
Гепатобилиарлық бұзылулар:			
Өте жиі:		трансаминазалар (АСТ және/немесе АЛТ) деңгейінің жоғарылауы	

Жиі:	сарысудағы аспартат-аминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы және/немесе сарысудағы аланинамино-трансфераза деңгейінің жоғарылауы (АЛТ),	Билирубин деңгейінің жоғарылауы	трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы (АСТ және/немесе АЛТ)
Сирек:			бауыр стеатозы, гепатит
Тері және теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар:			
Өте жиі:			бөртпе
Жиі:	везикула буллездік бөртпе, пустулездік бөртпе, макулопапулалық бөртпе, бөртпе, қышыну, есекжем, тері түсінің өзгеруі (пигментацияның күшеюі)[2]	бөртпе	
Жиі емес:	ангионевроздық ісіну[3]		
	терінің күрделі реакциялары жүйелі симптомдарымен[3,4]		
Сирек:			ангионевроздық ісіну[3]
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан болатын бұзылулар:			
Өте жиі:	креатинкиназа деңгейінің жоғарылауы		
Жиі емес:			рабдомиолиз[1], бұлшықет әлсіздігі[1]
Сирек:			остеомаляция (сүйектің ауыруы түрінде білінетін және кейде сынулардың дамуына ықпал ететін)[1,3], миопатия[1]
Бүйрек функциясы мен несеп шығару жолдарының бұзылуы:			
Жиі емес:			креатинин деңгейінің жоғарылауы, протеинурия

Сирек:			бүйрек жеткіліксіздігі (жедел және созылмалы), жедел өзекшелік некроз, проксимальді тубулопатия, Фанкони синдромын қоса, нефрит (жедел интерстициальді нефритті қоса)[3], қантқа тәуелсіз нефрогендік
Жүйелі бұзылулар және енгізген жердегі асқынулар:			
Өте жиі:			астения
Жиі:	ауыру, астения	шаршау	

[1] бұл жағымсыз реакция проксимальді тубулопатияның асқынуы ретінде туындауы мүмкін. Ондай жағдай болмаған кезде ол тенофовир дизопроксил фумаратын қолданумен байланысты болып саналмайды.

[2]эмтрицитабинді балаларда қолданғанда анемия жиі, ал тері түсінің өзгеруі (пигментацияның артуы) өте жиі байқалды.

[3] Бұл жағымсыз реакция маркетингтен кейінгі қадағалау кезінде анықталды, бірақ Комплераның, эмтрицитабиннің немесе рилпиривиннің рандомизацияланған, бақыланатын клиникалық зерттеулерінде немесе тенофовир дизопроксил фумаратының кеңейтілген қолжетімді бағдарламасындағы рандомизацияланған, бақыланатын клиникалық зерттеулерінде тіркелген жоқ. Жиілік санаты статистикалық есептердің негізінде, рандомизацияланған, бақыланатын, клиникалық зерттеулерде (n=1563) эмтрицитабиннің әсеріне ұшыраған пациенттердің жалпы санына қарай, немесе рандомизацияланған, бақыланатын, клиникалық зерттеулерінде тенофовир дизопроксил фумаратының және кеңейтілген қолжетімді бағдарламасында (n=7319) немесе Комплера немесе оның барлық компоненттерін рандомизацияланған бақыланатын клиникалық зерттеулерде (n = 1261) қабылдаған науқастардың жалпы санына қарай бағаланды.

[4] жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамаларын қараңыз.

Зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары

Липидтер: Біріктірілген III фазадағы C209 және C215 зерттеулерінің 96 аптасында бұрын ем қабылдамаған пациенттерде жалпы холестерин деңгейінің бастапқысынан орташа өзгеруі рилпивирин тобында (аш қарында) 5 мг/дл, ТЖЛП холестеринінің өзгеруі (аш қарында) 4 мг/дл, ТТЛП холестеринінің өзгеруі (аш қарында) 1 мг/дл, және триглицеридтердің өзгеруі (аш қарында) -7 мг/дл құрады. III фазадағы GS-US-264-0106 зерттеуінің 48 аптасында вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген, ритонавирмен күшейтілген протеаза тежегішінен Комплера препаратына ауысқан пациенттерде, жалпы холестерин деңгейінің бастапқысынан орташа өзгеруі (аш қарында) -24 мг/дл, ТЖЛП холестеринінің өзгеруі (аш қарында) -2 мг/дл, ТТЛП холестеринінің өзгеруі (аш қарында) -16 мг/дл, және триглицеридтердің өзгеруі (аш қарында) -64 мг/дл құрады.

Креатинин: Бұрын ем қабылдамаған пациенттердегі III фазадағы C209 және C215 зерттеулерінің біріктірілген деректері, сарысу креатининінің артатындығын және шумақтық сүзілістің есептелген жылдамдыы (еШСЖ) рилпивиринмен емдеуің 96-дан аса аптасының ішінде төмендегенін көрсетті. Креатинин артуы мен еШСЖ төмендеуінің көп үлесі емдеудің алғашқы төрт аптасында болды. Рилпивиринмен 96 аптадан астам емдеген кездегі орташа өзгеріс креатинин үшін 0,1 мг/дл (ауқымы: -0,3 мг/дл - 0,6 мг/дл дейін) және еШСЖ үшін -13,3 мл/мин / 1,73 м ^{2} (ауқымы: -63,7 мл/мин/1,73 м^2 - 40,1 мл айн/мин /1,73 м^2 дейін). Зерттеуге кірістірілген, бүйректің жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан сарысуындағы креатинин жоғарылауы бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегі осындайға ұқсас болды. Бұл өзгерістер клиникалық тұрғыдан маңызды болып саналмайды, өйткені олар шумақтық сүзілістің нақты жылдамдығының өзгерістерін көрсетпейді. III фазадағы GS-US-264-0106 зерттеуінің 48 аптасында вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген, Комплера препаратына ритонавирмен күшейтілген протеаза тежегішінен ауысқан пациенттердегі креатинин деңгейі мен еШСЖ өзгерістері C209 және C215 зерттеулерінде байқалған деректерге сәйкес келеді.

Кортизол: бұрын ем қабылдамаған пациенттердегі III фазадағы C209 және C215 зерттеулерінің біріктірілген деректері, базальді кортизол деңгейінің бастапқы деңгейінен жалпы орташа өзгеруі рилпивирин тобында -19,1 (-30,85; -7,37) нмоль/л және эфавиренз тобында -0,6 (-13,29; 12,17) нмоль/л құрағанын көрсетеді. 96 аптада, АКТГ-стимуляцияланған кортизолдың бастапқы деңгейінен орташа өзгеруі эфавиренз тобына (54,1 ± 7,24 нмоль/л) қарағанда рилпивирин тобында төмен болды (18,4 ± 8,36 нмоль/л). Рилпивирин тобындағы базальді және АКТГ-стимуляцияланған кортизолдың орташа мәндері 96 аптада қалып шегінде болды. Бүйрекүсті бездерінің қауіпсіздік параметрлерінің бұл өзгерістері клиникалық тұрғыдан маңызды болып табылмады. Ересектерде бүйрекүсті бездері немесе гонадалар дисфункциясының клиникалық белгілері немесе симптомдары анықталған жоқ.

Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамалары

Бүйрек функциясының бұзылуы

Комплера препараты бүйректің зақымдануын туғызуы мүмкін, бүйрек функциясына мониторинг жүргізу ұсынылады («Айрықша нұсқаулар» және «Жағымсыз әсерлері» бөлімдері *қауіпсіздік бейінін* қараңыз). Проксимальді бүйректік тубулопатия, әдетте, Тенофовир дизопроксил фумаратын тоқтатқаннан кейін басылады немесе жақсарады. Дегенмен, кейбір пациенттерде, креатинин клиренсі, тенофовир дизопроксил фумаратының тоқтатылғанына қарамастан, толығымен қалпына келмейді. Бүйрек жеткіліксіздігінің қаупі бар пациенттер (мысалы, бастапқы қауіп факторлары, АИТВ аурулары бар науқастар немесе нефроуытты препараттарды қатарлас қабылдап жүрген пациенттер) тенофовир дизопроксил фумаратының тоқтатылғанына қарамастан, бүйрек

функциясының толық қалпына келмеуінің қаупі жоғары топтан орын алады («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Диданозинмен өзара әрекеттесуі

Комплера препараты мен диданозинді бірге қабылдау ұсынылмайды, өйткені бұл диданозиннің жүйелі әсерінің 40–60% жоғарылауына алып келеді, бұл диданозинмен байланысты жағымсыз реакциялардың даму қаупін арттыруы мүмкін. Кейде өлімге соқтыратын панкреатит пен лактоацидоз дамыған сирек жағдайлар туралы хабарланды.

Метаболизмдік параметрлері

Антиретровирустық ем кезінде қан липидтері мен глюкозаның салмағы және деңгейі артуы мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Иммундық қайта белсенділену синдромы

Ауыр иммун тапшылығымен АИТВ инфекциясы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем (БАРВЕ) басталған кезде симптомсыз немесе қалдықтық оппортунистік агенттерге қабыну жауабы дамуы мүмкін. Иммундық қайта белсенділену синдромының аясында диффуздық уытты зоб (Грейвс ауруы) сияқты аутоимундық аурулар туындаған жағдайлар тіркелді. Алайда, аталған аурулардың туындау мерзімі кеңінен ауытқып тұрады; аурулар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айдан соң басталуы мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Остеонекроз

Остеонекроз жағдайлары, әсіресе жалпыға ортақ қауіп факторлары, үдемелі АИТВ инфекциясы бар пациенттерде немесе біріктірілген антиретровирустық ем ұзақ әсер еткенде жиі тіркелген. Бұл жағымсыз реакцияның жиілігі белгісіз («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Терінің күрделі реакциялары

Комплера препаратын тіркеуден кейін қолдану кезінде қызбамен қатар жүретін бөртпені, күлбіреуіктерді, конъюнктивитті, Квинке ісінуін, бауырдың функционалдық тестілерінің жоғарылауын және/немесе эозинофилияны қоса жүйелі көріністерімен терінің күрделі реакциялары туындаған жағдайлар тіркелді («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Балаларда қолданылуы

18 жасқа дейінгі балалар арасындағы қауіпсіздігі туралы деректер жеткіліксіз. Комплера препараты пациенттердің бұл тобында қолдану үшін ұсынылмайды («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз).

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Комплера препаратының 65 жастан асқан пациенттерде қолданылуы зерттелген жоқ. Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясы төмендеуінің елеулі ықтималдылығы байқалады, сондықтан препарат пациенттердің бұл тобында сақтықпен тағайындалуы тиіс («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Тенофовир дизопроксил фумараты бүйректік уыттылыққа алып келуі мүмкін, бүйрек жеткіліксіздігі бар, Комплера препаратын қабылдап жүрген

пациенттерде бүйрек функциясына мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады («Қолдану тәсілі мен дозалары», «Айрықша нұсқаулар» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

В гепатиті және/немесе С гепатиті вирусының коинфекциясы бар пациенттер

В немесе С гепатиті вирусының ко-инфекциясы бар пациенттердегі эмтрицитабиннің, рилпивириннің және тенофовир дизопроксил фумаратының қауіпсіздік бейіні ко-инфекциясыз АИТВ инфекциясы бар пациенттерде байқалған қауіпсіздік бейінімен ұқсас болды. Дегенмен, күтілгеніндей, АЛТ және АСТ белсенділігінің жоғарылауы, АИТВ инфекциясы бар пациенттердің жалпы популяциясындағыға қарағанда, пациенттердің аталған тобында жиі кездесті.

Емдеуді тоқтатқаннан кейін гепатиттің өршуі

Комплера препаратын тоқтатқаннан кейін АИТВ инфекциясы және қатарлас В гепатиті бар пациенттердің клиникалық және зертханалық көрсеткіштерін мұқият бақылау керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының елеулі төмендеу ықтималдылығына (CYP3A ферменттерінің индукциясы немесе асқазан сөлі қышқылдылығының жоғарылауы салдарынан), оның препараттың емдік әсерінің жоғалуына алып келуі мүмкіндігіне байланысты, препаратты келесі дәрілік препараттармен бірге қабылдамау керек:

- құрысуға қарсы препараттар: карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин
- микобактерияға қарсы препараттар: рифампицин, рифапентин
- омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол сияқты протондық помпа тежегіштері
- жүйелі глюкокортикоид дексаметазон, бір реттік дозасын қоспағанда
- шайқұрай (Hypericum perforatum)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Комплера препаратымен дәрілердің өзара әрекеттесулерін зерттеулер жүргізілген жоқ. Комплера препаратының құрамында эмтрицитабин, рилпивирин гидрохлориді және тенофовир дизопроксил фумараты болғандықтан, аталған белсенді заттардан туындаған дәрілермен өзара әрекеттесуінің барлық жағдайлары Комплера препаратын қолданғанда да туындауы мүмкін. Аталған препараттармен өзара дәрілік әрекеттесулерін зерттеулер тек ересек пациенттерде жүргізілді.

Рилпивирин негізінен P450 изоферментінің (CYP3A) көмегімен метаболизденеді. Сондықтан CYP3A изоферментінің белсенділігін

индукциялайтын немесе тежейтін дәрілік препараттар рилпивириннің клиренсіне әсер етуі мүмкін («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

Бірге қолдануға болмайтын препараттар

Комплера препараты мен CYP3A изоферменттерінің белсенділігін индукциялайтын дәрілік заттарды бір мезгілде қолданғанда плазмадағы рилпивирин концентрациясының төмендегені байқалды, бұл Комплера препаратының емдік әсерінің төмендеуіне алып келуі мүмкін («Қолдануға болмайтын жағдайлар» бөлімін қараңыз).

Комплера препаратын протондық помпа тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда рилпивириннің плазмадағы концентрациясының төмендегені байқалды (асқазандағы pH жоғарылауына байланысты), бұл Комплера препаратының емдік әсерінің төмендеуіне алып келуі мүмкін («Қолдануға болмайтын жағдайлар» бөлімін қараңыз).

Бірге қолдану ұсынылмайтын препараттар

Комплера – біріктірілген дәрілік препарат, сондықтан оны құрамында өзінің компоненттерінің: эмтрицитабин, немесе тенофовир дизопроксил фумаратының кез келгені бар басқа препараттармен бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімді. Дозасын түзету қажет жағдайларда болмаса (мысалы, рифабутинмен бірге қабылданған кезде), Комплера препаратын рилпивиринмен бірге қолданбау керек («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз).

Эмтрицитабинмен ұқсастығына байланысты, Комплера препаратын ламивудин сияқты цитидиннің басқа аналогтарымен бір мезгілде қолданбау керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). Комплера препаратын адефовир дипивоксилімен бір мезгілде қолданбау керек.

Диданозин: Комплера препаратын және диданозинді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімі мен 7 кестені қараңыз).

Бүйрекпен шығарылатын дәрілік заттар: эмтрицитабин мен тенофовир негізінен бүйрекпен шығарылатындықтан, Комплера препаратын бүйрек функциясын төмендететін немесе белсенді өзекшелік сөліниіс үшін бәсекелесетін дәрілік заттармен (мысалы, цидофовир) бірге қолдану эмтрицитабиннің, тенофовирдің және/немесе бірге тағайындалатын препараттардың сарысудағы концентрациясын арттыруы мүмкін.

Комплера препараты нефроуытты дәрілік заттармен бір мезгілде, немесе оларды тоқтатқаннан кейін жуық арада қолданылмауы тиіс. ондай препараттарға басқалармен қатар, аминогликозидтер, амфотерицин B, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир немесе интерлейкин-2 (алдеслейкин деп те аталатын) жатады.

Басқа КТНЕТ: Комплера препаратын басқа КТНЕТ-мен бірге қолдану қарсы көрсетілімді.

Бірге қолданғанда сақтық таныту ұсынылатын препараттар

P450 цитохромы изоферменттерінің тежегіштері: Комплера препаратын CYP3A изоферментінің белсенділігін тежейтін дәрілік заттармен бірге қолданғанда плазмадағы рилпивирин концентрациясының жоғарылағаны білінді.

QT аралығын ұзартатын препараттар: Комплера препараты «пируэт» типті қарыншалық тахикардияны туғызу қабілеттілігі белгілі дәрілермен бірге қолданылғанда сақтықпен пайдаланылуы тиіс. Рилпивирин мен электрокардиограммадағы QTc аралығын ұзартатын дәрілік заттармен фармакодинамикалық өзара әрекеттесу мүмкіндігіне қатысты ақпараттар шектеулі. Дені сау еріктілерге жүргізілген зерттеуде, рилпивириннің аса жоғары емдік дозаларын (күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг) қолдану ЭКГ-дағы QTc аралығының ұзаруымен қатар жүрді («Фармакодинамикасы» бөлімін қараңыз).

Р-гликопротеиннің субстраттары: Рилпивирин Р-гликопротеиннің *in vitro* тежегіші болып табылады (жартылай жоғары бәсеңдеу концентрациясы (IC 50) 9,2 мкм құрайды). Клиникалық зерттеулерде рилпивириннің дигоксин фармакокинетикасына елеулі әсері анықталған жоқ. Алайда рилпивириннің Р-гликопротеин қатысуымен тасымалданатын және ішектегі Р-гликопротеиннің бәсеңдеуіне анағұрлым сезімтал (мысалы, дабигатран этексилаты) басқа препараттардың қан плазмасындағы концентрациясын арттыруға қабілеттілігін жоққа шығаруға болмацды.

Рилпивирин MATE-2K тасымалдағышының *in vitro* тежегіші болып табылады (жартылай жоғары бәсеңдеу концентрациясы (IC 50) <2,7 нМ құрайды). Қазіргі кезде бұл жаңалықтың клиникалық салдарлары белгісіз.

Өзара әрекеттесуінің басқа түрлері

Комплера препаратының компоненттері мен бірге қолданылатын дәрілік препараттар арасындағы өзара әрекеттесулер төменде 7 кестеде сипатталады (препарат концентрациясының жоғарылауы “↑” бағыттағыш тілімен, төмендеуі – “↓” бағыттағыш тілімен және өзгерістің жоқтығы – “↔” бағыттағыш тілімен, қолдануға болмайды - “ҚБ” деп көрсетілген).

7 кесте: Комплера препаратының жекелеген компоненттері мен басқа дәрлік заттар арасындағы өзара әрекеттестік

Дәрілік препараттар	**Басқа препараттардың фармакокинетикалық параметрлеріне әсері (AUC, C_{max}, плазмадағы ең төменгі концентрациясы (C_{min})**	**Басқа препараттармен бір мезгілде қабылдау жөніндегі ұсынымдар**
ВИРУСҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Антиретровирустық дәрілер		
Кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштері (КТНТ)/ Кері транскриптазаның нуклеотидтік тежегіштері (КТНтТ)		
Диданозин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препараты мен диданозинді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).
Диданозин (күніне бір рет 400 мг)/Рилпивирин[1]	Диданозин: AUC: ↑ 12% C_{min}: ҚБ C_{max}: ↔	

	Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Диданозин/ Тенофовир дизо-проксил фумараты	Тенофовир дизопроксил фумараты мен диданозинді бір мезгілде қабылдау диданозиннің жүйелі әсерінің 40-60%-ға артуына алып келеді, бұл диданозинмен байланысты жағымсыз реакциялар қаупінің артуына алып келуі мүмкін. Кейде өліммен аяқталатын панкреатит пен лактатацидоз дамыған сирек жағдайлар туралы хабарланды. Тенофовир дизопроксил фумараты мен күніне 400 мг дозадағы диданозинді бірге қолдану CD4 жасушалар санының елеулі төмендеуімен байланысты, фосфорланған (белсенді) диданозин концентрациясын арттыратын жасушаішілік өзара әрекеттесудің салдарынан болуы мүмкін. Диданозиннің төмендетілген 250 мг дозасын Тенофовир дизопроксил фумаратымен бір мезгілде тағайындау зерттеудегі, АИТВ-1-инфекциясын емдеуге арналған бірнеше біріктірілген дәрілік түрлерін пайдаланған кезде вирусологиялық тиімсіздігі жиілігінің жоғарылағаны туралы хабарламалармен қатар жүрді.	
Протеаза тежегіштері (ритонавирдің төмен дозасымен күшейтілген)		
Атазанавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын протеаза тежегіштерімен (ритонавирдің азғантай дозасымен күшейтілген) бір мезгілде қабылдау плазмадағы рилпивирин концентрациясының жоғарылауына алып келеді (CYP3A ферменттерінің тежелуі). Дозасын түзету қажет
Атазанавир/ Ритонавир/ Ритона-вир	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
Атазанавир (300 мг күніне бір рет)/ Ритонавир (100 мг күніне бір рет)/ Тенофовир дизопроксил фумараты (300 мг күніне бір рет)	Атазанавир AUC: ↓ 25% C_{max}:↓28% C_{min}:↓26% Тенофовир: AUC: ↑ 37%	

	C_{max}:↑34% C_{min}:↑29%	емес
Дарунавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
Дарунавир (800 мг күніне бір рет)/ Ритонавир (100 мг күніне бір рет)/ Рилпивирин[1]	Дарунавир: AUC:↔ C_{min}:↓11% C_{max}:↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 130% C_{min}:↑178% C_{max}:↑79%	
Дарунавир (300 мг күніне бір рет)/ Ритонавир (100 мг күніне бір рет)/ Тенофовир дизопроксил фумараты (300 мг күніне бір рет)	Дарунавир: AUC:↔ C_{min}:↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min}:↑37%	
Лопинавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
Лопинавир (күніне 2 рет 400 мг) / Ритонавир (күніне 2 рет 100 мг) / Рилпивирин[1] (жұмсақ капсулалар)	Лопинавир: AUC:↔ C_{min}:↓11% C_{max}:↔ Рилпивирин: AUC:↑ 52% C_{min}:↑ 74% C_{max}:↑ 29%	
Лопинавир (күніне 2 рет 400 мг) / Ритонавир (күніне 2 рет 100 мг) / Тенофовир дизопроксил фумараты (күніне 1 рет 300 мг)	Лопинавир/Ритонавир AUC:↔ C_{min}:↔ C_{max}:↔ Тенофовир: AUC:↑ 32% C_{max}:↔ C_{min}:↑ 51%	
CCR5 антагонистері		
Маравирок/Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Клиникалық тұрғыдан маңызды өзара дәрілік әрекеттесу күтілмейді. Дозасын түзету қажет емес.
Маравирок/Рилпивирин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ	
Маравирок күніне 2 рет 300 мг)/ Тенофовир дизопроксил фумараты (күніне бір рет 300 мг)	AUC:↔ C_{max}:↔ Тенофовирдің концентрациясы өлшенген жоқ, өзара әрекеттесулер күтілмейді.	

АИТВ интеграза тежігіштері		
Ралтегравир/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Клиникалық тұрғыдан маңызды өзара дәрілік әрекеттесу күтілмейді. Дозасын түзету қажет емес.
Ралтегравир/ Рилпивирин	Ралтегравир: AUC: ↑ 9% C_{min}: ↑ 27% C_{max}: ↑ 10% Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Ралтегравир (күніне екі рет 400 мг)/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (өзара әрекеттесу механизмі белгісіз) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Вирусқа қарсы басқа препараттар		
Рибавирин	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Клиникалық тұрғыдан маңызды өзара дәрілік әрекеттесу күтілмейді. Дозасын түзету қажет емес.
Телапревир (әр 8 сағат сайын 750 мг)/ Рилпивирин	Телапревир: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↓ 3 % Рилпивирин: AUC: ↑ 78 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 49 %	Дозасын түзету қажет емес.
ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Кетоконазол/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ	Комплера препаратын зеңге қарсы азолдық препараттармен бірге қолдану плазмадағы рилпивирин концентрациясының жоғарылауын (CYP3A ферменттерінің тежелуі) туғызуы мүмкін. Рилпивириннің 25 мг дозасы кезінде дозасын түзету қажет емес.
Кетоконазол (400 мг күніне бір рет)/ Рилпивирин[1] Флуконазол[2] Итраконазол[2] Позаконазол[2] Вориконазол[2]	Кетоконазол: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30%	
Кетоконазол/ Тенофовир дизопрок-сил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	

МИКОБАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Рифабутин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Препаратты бірге қолданғанда плазмадағы рилпивирин концентрациясының елеулі төмендеуі (СҮРЗА ферменттерінің индукциясы) дамуы мүмкін. Комплера препараты мен рифабутинді бірге қолдану қажет болған жағдайда, рифабутинмен бірге қолдану кезеңі бойына күніне 25 мг рилпивиринді қосымша қабылдау ұсынылады. Рифабутинді қабылдауды тоқтатумен бірге 25 мг рилпивиринді қосымша қабылдауды да тоқтату қажет.
Рифабутин (күніне бір рет 300 мг)/ Рилпивирин[3] Рифабутин (күніне бір рет 300 мг)/ Рилпивирин (күніне бір рет 25 мг) Рифабутин (күніне бір рет 300 мг)/ Рилпивирин (күніне бір рет 50 мг)	Рифабутин: AUC:↔ C_{min}:↔ C_{max}:↔ 25-*O*-дезацетил-рифабутин: AUC:↔ C_{min}:↔ C_{max}:↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 42% C_{min}:↓48% C_{max}:↓31% Рилпивирин: AUC: ↑ 16%* C_{min}: ↔* C_{max}: ↑ 43%* * қандай-да бір басқа препараттарсыз, күніне 1 рет 25 мг рилпивиринді қабылдаумен салыстырғанда	
Рифабутин/Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
Рифампицин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын рифампицинмен біріктіріп қолданбаған дұрыс, өйткені бірге қолданған кезде плазмадағы рилпивирин концентрациясының елеулі төмендеуі (СҮРЗА ферменттерінің индукциясы) дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.
Рифампицин (күніне бір рет 600 мг)/ Рилпивирин[1]	Рифампицин: AUC: ↔ C_{min}: ҚБ C_{max}:↔ 25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9% C_{min}: ҚБ C_{max}:↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 80% C_{min}:↓89% C_{max}:↓69%	
Рифампицин (күніне бір рет 600 мг)/ Тенофовир дизопроксил фумараты (күніне бір рет 300 мг)	Рифампицин: AUC:↔ C_{max}:↔ Тенофовир: AUC:↔ C_{max}:↔	

Рифапентин[2]	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын рифапентинмен біріктіріп қолданбаған дұрыс, өйткені бірге қолданған кезде плазмадағы рилпивирин концентрациясының елеулі төмендеуі (CYP3A ферменттерінің индукциясы) дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.
МАКРОЛИДТЕР ТОБЫНЫҢ АНТИБИОТИКТЕРІ		
Кларитромицин Эритромицин	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын макролидтік антибиотиктермен бірге қолдану плазмадағы рилпивирин концентрациясының жоғарылауын (CYP3A ферменттерінің тежелуі) туғызуы мүмкін. Мүмкіндігінше, азитромицин сияқты баламалы препараттың қолданылуын қарастыру керек.
ҚҰРЫСУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын құрысуға қарсы препараттармен біріктіріп қолданбаған дұрыс, өйткені бірге қолданған кезде плазмадағы рилпивирин концентрациясының елеулі төмендеуі (CYP3A ферменттерінің индукциясы) дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДТАР		
Дексаметазон (бір рет қолданудан басқа, жүйелі қолдану)	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын жүйелі әсері бар дексаметазонмен біріктіріп қолданбаған

		дұрыс (бір рет қолданудан басқа), өйткені бір мезгілде қолдану плазмадағы рилпивирин концентрациясының дозаға тәуелді елеулі төмендеуіне (СҮРЗА ферменттерінің индукциясы) алып келуі мүмкін. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің жоғалтылуына алып келуі мүмкін. Әсіресе ұзақ уақыт емдеген кезде, баламалы препараттарды қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.
ПРОТОНДЫҚ ПОМПА ТЕЖЕГІШТЕРІ		
Омепразол/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын протондық помпа тежегіштерімен біріктіріп қолданбаған дұрыс, өйткені бірге қолданған кезде плазмадағы рилпивирин концентрациясының елеулі төмендеуі (сіңірілуінің төмендеуі, асқазандағы pH жоғарылауы) дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.
Омепразол (20 мг күніне бір рет)/ Рилпивирин[1] Лансопразол[2] Рабепразол[2] Пантопразол[2] Эзомепразол[2]	Омепразол: AUC: ↓ 14% C_{min}: НП C_{max}:↓14% Рилпивирин: AUC: ↓ 40% C_{min}:↓33% C_{max}:↓40%	
Омепразол/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
H_2-ГИСТАМИНДІК РЕЦЕПТОРЛАРДЫҢ АНТАГОНИСТЕРІ		
Фамотидин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препараты H_2-рецепторлары антагонистерімен біріктіріліп ерекше сақтықпен қолданылуы тиіс, өйткені бірге қолданған кезде плазмадағы рилпивирин концентрациясының елеулі төмендеуі (сіңірілуінің төмендеуі, асқазандағы pH жоғарылауы) дамуы ықтимал. H_2-
Фамотидин (рилпивиринді қабылдағанға дейін 12 сағат бұрын бір реттік 40 мг дозасы)/ Рилпивирин[1] Циметидин[2] Низатидин[2] Ранитидин[2]	Рилпивирин: AUC: ↓ 9% C_{min}: ҚБ C_{max}:↔	
Фамотидин (рилпивиринді қабылдауға дейін 2 сағат бұрын бір реттік 40 мг дозасы)/ Рилпивирин[1]	Рилпивирин: AUC: ↓ 76% C_{min}: ҚБ C_{max}:↓85%	

Фамотидин (рилпивиринді қабылдағаннан кейін 4 сағаттан соң бір реттік 40 мг дозасы)/ Рилпивирин[1]	Рилпивирин: AUC: ↑ 13% C_{min}: ҚБ C_{max}: ↑ 21%	рецепторлардың күніне бір рет қолдануға болатын антагонистері ғана пайдаланылуы тиіс. H_2-рецепторлардың, Комплера препаратын қолданғанға дейін кемінде 12 сағат бұрын немесе қолданғаннан кейін 4 сағаттан соң тағайындалуы тиіс антагонистерін дозалау кестесін қатаң сақтау керек.
Фамотидин/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
АНТАЦИДТІК ДӘРІЛЕР		
Антацидтер (мысалы, магний немесе алюминий гидроксиді, кальций карбонаты)	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препараты антацидтермен біріктіріліп сақтықпен қолданылуы тиіс, өйткені бірге қолданған кезде плазмадағы рилпивирин концентрациясының елеулі төмендеуі (сіңірілуінің төмендеуі, асқазандағы pH жоғарылауы) дамуы ықтимал. Антацидтер қолданғанға дейін кемінде 2 сағат бұрын немесе қолданғаннан кейін 4 сағаттан соң тағайындалуы тиіс.
ЕСІРТКІЛІК АНАЛЬГЕТИКТЕР		
Метадон/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ	Метадон мен Комплера препаратын бір мезгілде қабылдағанда дозасын түзету қажет емес. Дегенмен, кейбір пациенттерде метадонмен демеуші емнің режимін түзету қажеттілігіне байланысты клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады.
Метадон (күніне бір рет 60-100мг, жекелей таңдап алынған дозасы)/ Рилпивирин	R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C_{min}:↓22% C_{max}:↓14% Рилпивирин: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}:↔* *тарихи бақылаудың негізінде	
Метадон/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Метадон: AUC:↔ C_{min}:↔ C_{max}:↔ Тенофовир: AUC:↔	

	C_{min}:↔ C_{max}:↔	
АНАЛЬГЕТИКТЕР		
Парацетамол/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Парацетамол (бір реттік 500 мг дозасы)/ Рилпивирин[1]	Парацетамол: AUC: ↔ C_{min}: ҚБ C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC:↔ C_{min}:↑26% C_{max}:↔	
Парацетамол/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
ПЕРОРАЛЬДІ КОНТРАЦЕПТИВТЕР		
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Этинилэстрадиол (күніне бір рет 0,035 мг)/ Рилпивирин Норэтиндрон (күніне бір рет 1 мг)/ Рилпивирин	Этинилэстрадиол: AUC:↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↑17% Норэтиндрон: AUC:↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC:↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *тарихи бақылаудың негізінде	
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Этинилэстрадиол: AUC:↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC:↔ C_{max}: ↔	
АРИТМИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Дигоксин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Дигоксин/ Рилпивирин	Дигоксин: AUC:↔ C_{min}: ҚБ $C_{max:}$ ↔	
Дигоксин/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
АНТИКОАГУЛЯНТТАР		

Дабигатран этаксилаты	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Плазмадағы дабигатран концентрациясының арту қаупі (ішектегі P-GP тежелуі) жоққа шығарылмайды. Комплера препаратын дабигатранмен бірге сақтықпен қолдану керек.
Диабетке қарсы дәрілер		
Метформин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Метформин (бір реттік 850 мг дозасы)/ Рилпивирин	Метформин: AUC: ↔ C_{min}: ҚБ C_{max}: ↔	
Метформин/ Тенофовир дизо-проксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
ӨСІМДІКТЕН АЛЫНҒАН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАР		
Шілтерлі шайқурай (*Hypericum perforatum*)	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын құрамында Шілтерлі шайқурай бар препараттармен біріктіріп қолданбау керек, өйткені бірге қолданған кезде рилпивириннің плазмадағы концентрациясының елеулі төмендеуі дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.
ГМГ-КоА РЕДУКТАЗА ТЕЖЕГІШТЕРІ		
Аторвастатин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Аторвастатин (күніне бір рет 40 мг)/ Рилпивирин[1]	Аторвастатин: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 15% C_{max}: ↑ 35% Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9%	
Аторвастатин/ Тенофовир дизо-проксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
5 ТИПТІ ФОСФОДИЭСТЕРАЗА (ФДЭ-5) ТЕЖЕГІШТЕРІ		
Силденафил/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.

Силденафил (бір реттік 50 мг дозасы) / Рилпивирин[1] Варденафил[2] Тадалафил[2]	Силденафил: AUC:↔ C_{min}: НП C_{max}:↔ Рилпивирин: AUC:↔ C_{min}:↔ C_{max}:↔	
Силденафил/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	

[1]*Дәрілермен өзара әрекеттесуін зерттеуде рилпивирин гидрохлоридінің бірге тағайындалатын дәрілік препараттың концентрациясына ең жоғарғы әсерін бағалау үшін ұсынылғанынан артық дозасы пайдаланылды. Дозалау жөніндегі нұсқаулар күніне бір рет 25 мг ұсынылған дозасына қолданылады.*

[2] *Ұқсас дәрілік өзара әрекеттесуге болжам жасауға болатын, бір кластың препараттары.*

[3]*Дәрілермен өзара әрекеттесуін зерттеуде рилпивирин гидрохлоридінің бірге тағайындалатын дәрілік препараттың концентрациясына ең жоғарғы әсерін бағалау үшін ұсынылғанынан артық дозасы пайдаланылды.*

Басқа дәрілік препараттармен жүргізілген зерттеулер

Эмтрицитабин

In vitro эмтрицитабин адамның келесі CYP450 изоферменттерінің: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 және 3A4 әсері түрткі болған метаболизмді бәсеңдетпейді. Эмтрицитабин глюкуронидацияға жауапты ферменттің беленділігін тежемейді.

Эмтрицитабинді индинавирмен, зидовудинмен, ставудинмен немесе фамцикловирмен бірге тағайындаған кезде клиникалық тұрғыдан елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесу болған жоқ

Тенофовир дизопроксил фумараты

Ламивудинді, индинавирді, эфавирензді, нелфинавирді немесе саквинавирді (ритонавирмен күшейтілген), рибавиринді немесе адефовир дипивоксилін тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қолдану қандай-да бір елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесуді туғызған жоқ.

Біріктірілген эмтрицитабин + тенофовир препараты

Такролимусты эмтрицитабинмен/тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге тағайындау қандай-да бір елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесуді туғызған жоқ.

Айрықша нұсқаулар

Пациенттерге, қазіргі заманғы антиретровирустық препараттардың АИТВ инфекциясын емдеп жазбайтындығы, сондай-ақ АИТВ инфекциясының қан арқылы немесе жыныстық қатынас арқылы жұқтырылуының алдын алу мүмкін еместігі ескертілуі тиіс. АИТВ инфекциясының жұқтырылуын болдырмас үшін қажетті сақтық шараларын қолдану керек.

Емдеудің вирусологиялық сәтсіздігі және резистенттіліктің дамуы

Комплера препаратының бұрын жүргізілген антиретровирустық емдеуде вирусологиялық сәтсіздікке ұшыраған пациенттерге әсеріне баға берілген жоқ. Қазіргі кезде препараттың КТНЕТ-мен емдеуге жауап болмаған пациенттерде қолданылуын ақтап шығу үшін деректер жеткіліксіз. Комплера препаратын қолданғанда резистенттілігін тестілеу нәтижелерін және/немесе анамнездегі резистенттілікті басшылыққа алу керек («Фармакодинамикасы» бөлімін қараңыз).

III фазадағы екі (C209 [ECHO] және C215 [THRIVE]) клиникалық зерттеудің барасында тиімділігіне жүргізілген біріктірілген талдауда 96 аптадан соң эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумараты + рилпивиринді қабылдаған, емдеу басталған сәттегі вирустық жүктемесі > 100000 АИТВ-1 РНҚ көшірме / мл пациенттерде, емдеу басталған сәттегі вирустық жүктемесі ≤ 100000 АИТВ-1 РНҚ көшірме / мл (2,4% эфавирензбен салыстырғанда 5,9% рилпивирин) пациенттермен салыстырғанда, вирусологиялық жауаптың болмауы жиі кездесті (7,6% эфавирензбен салыстырғанда 17,6% рилпивирин).

Эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумараты + рилпивиринді 48 аптада және 96 аптада қабылдаған пациенттердегі байқалған вирусологиялық тиімсіздік сәйкесінше 9,5% және 11,5%, және эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумараты + эфавирензді қабылдағанда, сәйкесінше 4,2% және 5,1% құрады. Рилпивирин мен эфавиренз арасындағы 48 аптадан бастап 96 аптаға дейінгі жаңа вирусологиялық тиімсіздік жылдамдығындағы айырмашылық статистикалық тұрғыдан елеулі болған жоқ. Емдеу басталған сәттегі базалық вирустық жүктемесі > 100000 АИТВ-1 РНҚ көшірме / мл, вирусологиялық сәтсіздікті бастан өткерген пациенттер, кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштері класына (КТНЕТ) емдеу кезінде пайда болған резистенттілік деңгейінің жоғарырақ екенін көрсетті. Эфавиренз тобымен салыстырғанда рилпивирин тобында, вирусологиялық сәтсіздікті бастан өткерген пациенттердің көпшілігінде, ламивудинмен/эмтрицитабинмен астасқан резистенттілік туындады («Фармакодинамикасы» бөлімін қараңыз).

Жүрек-қантамыр жүйесі

Рилпивириннің жоғары дозалары (күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг) электрокардиограммадағы QTc аралығын ұзартады («Дәрілермен өзара әрекеттесуі», «Жағымсыз әсерлері» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз). Рилпивирин тәулігіне бір рет 25 мг ұсынылған дозасында QT аралығына клиникалық тұрғыдан елеулі әсер етпейді. Комплера препаратын «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны туғызуға қабілетті препараттармен бірге сақтықпен қолдану керек.

Басқа дәрілік препараттармен бірге тағайындау

Комплера препараты эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил фумараты немесе цитидиннің басқа аналогтары бар басқа дәрілік заттармен, мысалы ламивудинмен бірге тағайындалмауы тиіс («Дәрілермен өзара

әрекеттесуі»). Комплера препаратын дозасын түзету қажет жағдайларда болмаса (мысалы, рифабутинмен бірге қабылдаған кезде), рилпивиринмен бірге қолданбау керек («Қолдану тәсілі мен дозалары» және «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімдерін қараңыз). Комплера препаратын адефовир дипивоксилмен бір мезгілде қолданбау керек.

Комплера препараты мен диданозинді бірге тағайындау

Бұл препараттарды бірге тағайындау қарсы көрсетілімді, өйткені диданозиннің жүйелі әсері тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қолданғаннан кейін айтарлықтай жоғарылайды артады, бұл диданозинмен байланысты жағымсыз реакциялардың даму қаупін арттыруы мүмкін. Кейде өліммен аяқталған панкреатит және лактоцидоз дамыған сирек жағдайлар туралы хабарланды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Комплера препаратын бүйрек функциясының орташа немесе ауыр дәрежелі бұзылуы (креатинин клиренсі < 50 мл/мин) бар пациенттерге тағайындау ұсынылмайды. Аталған пациенттерге эмтрицитабин мен тенофовир дизопроксил фумаратын дозалау режимінің аралығын түзету қажет, ал бұл біріктірілген препаратты пайдаланған кезде жүзеге асырылмайды («Қолдану тәсілдері мен дозалары» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз). Комплера препараты нефроуытты дәрілік заттармен бірге, немесе оларды тоқтатқаннан кейін тез арада қабылданбауы тиіс («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз). Егер Комплера препараты мен нефроуытты дәрілерді бір мезгілде қолданбауға мүмкіндік болмаса, онда бүйрек функциясын апта сайын бақылап отыру керек («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз).

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттардың (ҚҚСП) жоғары дозасын немесе бірнешеуін қабылдағаннан кейінгі бүйректің жедел жеткіліксіздігі жағдайлары тенофовир дизопроксил фумаратын қабылдаған және бүйрек дисфункциясы үшін қауіп факторлары бар пациенттерде тіркелді. Егер Комплера препаратын ҚҚСП-мен бір мезгілде қолдану қажет болса, онда бүйрек функциясын мұқият бақылау керек.

Тенофовир дизопроксил фумаратын клиникалық тәжірибеде пайдаланғанда бүйрек функциясының бұзылуы, бүйрек жеткіліксіздігі, креатинин концентрациясының жоғарылауы, гипофосфатемия және проксимальді тубулопатия (Фанкони синдромын қоса) туралы хабарланды («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Комплера препаратымен емдеуді бастағанға дейін барлық пациенттерде креатинин клиренсіне баға беру, сондай-ақ бүйрек функциясының бұзылуы дамуының қауіп факторларынсыз пациенттерде бүйрек функциясына (креатинин клиренсі және фосфаттардың плазмадағы концентрациясы) препаратты қолдану басталғаннан кейін 2-4 аптадан соң және 3 айдан соң, содан кейін әр 3-6 сайын баға беру ұсынылады. Бүйрек функциясы бұзылуының даму қаупі бар пациенттерде бүйрек функциясын жиірек бақылап отыру керек.

Егер Комплера препаратын қабылдап жүрген пациенттердің қайсы бірінде, сарысудағы фосфаттардың концентрациясы <1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) құраса немесе креатинин клиренсі <50 мл/минутқа дейін төмендеген болса, қандағы глюкоза және калий концентрациялары мен несептегі глюкозаны анықтауды қоса, бүйрек функциясына бір аптаның ішінде қайтадан баға беру қажет («Жағымсыз әсерлері» бөлімі, проксимальді тубулопатияны қараңыз).

Комплера препараты біріктірілген дәрілік зат болып табылатындықтан және оның жекелеген компоненттерін дозалау аралықтарын өзгерту мүмкін емес болғандықтан, креатинин клиренсінің < 50 мл/минутқа дейін төмендеуі немесе сарысудағы фосфаттар концентрациясының < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л) төмендеуі расталған науқастарда Комплера препаратымен емдеуді тоқтату керек. Бүйрек функциясының басқа айқын себептерсіз үдемелі төмендеуі жағдайында Комплера препаратымен емдеуді тоқтату орынды болады. Егер Комплера препараты компоненттерінің біреуін тоқтату көрсетілсе немесе дозасын түзету қажет болса, эмтрицитабиннің, рилпивирин гидрохлоридінің және тенофовир дизопроксил фумаратының нарықта қолданылып жүрген жекелеген дәрілік түрлерін пайдалануға болады.

Сүйек тініне әсері

III фазадағы екі зерттеуде (C209 және C215) рилпивириннің әсері екі энергетикалық рентгендік абсорбциометрияның (ЕРА) көмегімен, 48 және 96 апталарда, тұтас алғандағы және режим аясындағы сүйек тінінің минералдық тығыздығының (СТМТ) және сүйек тіні минералдарының құрамының (СТМҚ) өзгеруін бақылай отырып салыстырылды. Қосымша ЕРА зерттеуі барысында СТМҚ мен СТМТ 48 және 96 апталарда рилпивирин тобы мен бақылау тобында бірдей болып шыққан бастапқы мәнмен салыстырғанда аздаған, бірақ статистикалық тұрғыдан маңызды төмендеуі анықталды. Жалпы популяциядағы, немесе тенофовир дизопроксил фумаратын қоса, негізгі емдеу режимі жүргізіліп жатқан пациенттер арасында Рилпивиринді қабылдаған топ үшін бақылау тобымен салыстарғанда СТМТ немесе СТМҚ деңгейлерінің бастапқы мәндерінде ешқандай айырмашылық болған жоқ.

Бақыланатын 144 апталық клиникалық зерттеу барысында, бұрын ретровирусқа қарсы препараттарды қабылдамаған пациенттер арасында ставудинмен тенофовир дизопроксил фумаратының ламивудинмен және эфавирензбен біріктірілімі салыстырылды, жамбас және омыртқа бағанындағы СТМТ аздап төмендеуі екі емдеу тобында да байқалды. Тенофовир дизопроксил фумаратпен ем қабылдап жүрген науқастарда 144 аптада омыртқа бағанындағы СТМТ төмендегені және сүйек тіні биомаркерлері деңгейінің бастапқы мәнмен салыстырғанда өзгергендігі туралы деректер бар. Жамбастың СТМТ төмендеуі бұл топта 96 аптаға дейін едәуір жоғары болған. Алайда 144 аптадан соң сынулар қаупінің жоғарылағаны немесе клиникалық тұрғыдан елеулі сүйек бұзылуларының белгілері білінген жоқ.

Басқа зерттеулерде (проспективтік және кросс-секторальді), СТМТ анағұрлым айқын төмендеуі құрамында протеазаның күшті тежегіші бар сызбаның бір бөлігі ретінде тенофовирдің дизопроксилфумаратын қабылдаған пациенттерде байқалды. Остеопорозы бар, сынулар қаупі жоғары пациенттер үшін емдеудің баламалы сызбаларын қарастыру керек.
Сүйек бұзылулары (кейде сынулардың дамуына ықпал ететін) бүйректің проксимальді тубулопатиясымен байланысты болуы мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз). Сүйек бұзылуларының бар екендігіне күдіктенген жағдайда, дәрігер маманның тиісінше кеңесіне жүгіну керек.
АИТВ және В немесе С гепатиті вирусынан туындаған қатарлас инфекциясы бар пациенттер
Созылмалы В немесе С гепатиті бар, антиретровирустық ем қабылдап жүрген пациенттерде бауыр функциясының бұзылуымен байланысты ауыр немесе өлімге соқтыруы ықтимал жағымсыз реакциялардың даму қаупінің жоғарылығы байқалады.
АИТВ-инфекциясы және қатарлас В гепатиті бар пациенттерді емдеудің оңтайлы әдістерін таңдау үшін, дәрігерлер АИТВ-инфекциясын емдеу жөніндегі қазіргі заманғы нұсқаулықтарға жүгінуі тиіс.
В немесе С гепатитін емдеуге арналған препараттарды бір мезгілде тағайындағанда, аталған препараттарды қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды қараңыз.
Комплера препаратының созылмалы В гепатитін емдеудегі қауіпсіздігі мен тиімділігіне баға берілген жоқ. Фармакодинамикалық зерттеулерде эмтрицитабин мен тенофовир жеке-жеке алғанда және біріктірілімінде В гепатиті вирусына қатысты белсенділік танытты («Фармакодинамикасы» бөлімдерін қараңыз).
АИТВ-инфекциясы және қатарлас В гепатиті бар пациенттерде Комплера препаратын тоқтатқан кезде гепатиттің ауыр өршуі туындауы мүмкін. АИТВ-инфекциясы және қатарлас В гепатиті бар, Комплера препараты тоқтатылған пациенттердің клиникалық және зертханалық көрсеткіштерін емдеуді тоқтатқаннан кейін кемінде бірнеше ай бойы мұқият бақылау керек. Мұндай жағдайларда В гепатитінің емін қайта бастау негізді болуы мүмкін. Бауырдың үдемелі ауруы немесе циррозы бар пациенттерде емдеуді тоқтату ұсынылмайды, өйткені препаратты тоқтатқаннан кейін гепатиттің өршуі бауыр декомпенсациясына алып келуі мүмкін.
Бауыр аурулары
Комплера препаратының бауырдың негізгі елеулі аурулары бар пациенттердегі қауіпсіздігі мен тиімділігіне баға берілген жоқ. Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар науқастарда эмтрицитабиннің фармакокинетикасы зерттелмеген. Эмтрицитабин бауыр ферменттері арқылы елеулі метаболизмге ұшырамайды, сондықтан бауыр функциясы жеткіліксіздігінің болуы препараттың белсенділігіне айтарлықтай әсер етпеуі тиіс. Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерге (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А және В класы) рилпивирин гидрохлоридінің дозасын түзету қажет емес. Бауыр

функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) пациенттерде рилпивирин гидрохлоридінің қолданылуы зерттелген жоқ. Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде тенофовирдің фармакокинетикасын зерттеу, бұл науқастарда дозасын түзету қажет еместігін көрсетті.

Бауыр функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерге Комплера препаратының дозасын түзету қажет болуы мүмкіндігінің ықтималдығы аз («Қолдану тәсілі мен дозалары» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз). Комплера препараты бауыр функциясының орташа дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен пайдаланылуы тиіс және бауыр функциясының ауыр дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) жеткіліксіздігі бар науқастарға тағайындау үшін ұсынылмайды.

Бұрыннан бауыр функциясының бұзылулары, соның ішінде созылмалы белсенді гепатиті бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем кезінде бауыр функциясы бұзылуларының жиілігі артқаны байқалады. Ол науқастар стандартты тәжірибеге сәйкес мұқият қадағалауда болуы тиіс. Егер мұндай пациенттерде бауыр ауруының нашарлауының белгілері бар болса, емдеуді уақытша тоқтата тұру немесе тоқтату жөніндегі мәселені қарастыру керек.

Терінің күрделі реакциялары

Комплера препаратын тіркеуден кейін қолдану кезінде қызбамен қатар жүретін бөртпе, сулы бөртпелер, конъюнктивит, Квинке ісінуін, бауырдың функционалдық тестілерінің жоғарылауын және/немесе эозинофилияны қоса, бірақ солармен шектелмейтін жүйелі көріністерімен терінің күрделі реакциялары туындаған жағдайлар белгілі болды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз). Бұл симптомдар Комплера препаратымен емдеу тоқтатылғаннан кейін басылған.

Терінің немесе шырышты қабықтардың күрделі реакциялары дамыған жағдайда, Комплера препаратын қолдануды дереу тоқтату және сәйкесінше ем жүргізу керек.

Салмақ және метаболизмдік параметрлер

Салмақ және қан липидтері мен глюкоза деңгейі антиретровирустық ем кезінде артуы мүмкін. Ондай өзгерістер ішінара, қатарлас аурулармен және өмір салтымен байланысты болуы мүмкін. Кей жағдайларда липидтер деңгейінің артуы ағымдағы еммен байланысты екендігіне дәлелдер бар, сонымен қатар, салмақтың артуы нақты бір еммен байланысты екендігіне нақты дәлелдер жоқ. Липидтер мен глюкоза деңгейін бақылауды АИТВ-инфекциясын емдеуге арналған бекітілген нұсқаулыққа сәйкес жүргізу қажет. Липидтік бұзылуларды емдеу үшін, ағымдағы клиникалық тәжірибеге сәйкес ем тағайындау қажет.

Митохондрия бұзылыстары

Нуклеозидтер мен нуклеозидтердің аналогтары *in vitro* және *in vivo* түрлі дәрежелердегі митохондрия бұзылуларын туғызу қабілетін көрсетті.

АИТВ-теріс, нуклеозидтер аналогтарының құрсақішілік және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған жаңа туған сәбилерде митохондрия бұзылуларының дамығаны туралы хабарланды. Тіркелген негізгі жағымсыз реакциялардың арасында гематологиялық бұзылулар (анемия, нейтропения) мен метаболизмдік бұзылулар (гиперлактатемия, гиперлипаземия) байқалады. Бұл өзгерістер көбінесе өтпелі сипатта келеді. Кейіннен білінетін кейбір неврологиялық бұзылулар (гипертония, құрысулар, мінез-құлық бұзылулары) тіркелді. Қазіргі кезде неврологиялық бұзылулардың өтпелі немесе тұрақты болып табылатындығы белгісіз. Нуклеозидтердің немесе нуклеозидтер аналогтарының құрсақішілік әсеріне ұшыраған барлық балалар, тіпті АИТВ-теріс жаңа туған сәбилер, сәйкесінше белгілер немесе симптомдар білінген жағдайда мұқият клиникалық-зертханалық қадағалауда болуы және митохондриялар өзгерістерінің болуы мүмкіндігіне қатысты мұқият тексерілуі тиіс. Бұл мәліметтер антиретровирустық емді жүкті әйелдерде АИТВ ұрпағына тарайтын берілуін болдырмау үшін қолдану жөніндегі ағымдағы ұлттық ұсынымдарға әсер етпейді.

Иммундық қайта белсенділену синдромы

Біріктірілген антиретровирустық ем (БАРВЕ) басталған кезде АИТВ инфекциясын жұқтырған, ауыр иммун тапшылығы бар пациенттерде симптомсыз немесе қалдықтық оппортунистік агенттерге жауап ретінде қабыну реакциясы дамуы және күрделі клиникалық жағдайларды немесе симптомдарының өршуін туғызуы мүмкін. Әдетте, ондай реакциялар БАРВЕ басталғаннан кейінгі алғашқы апта немесе айлардың ішінде байқалады. Осыған ұқсас мысалдарға цитомегаловирусты ретинит, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекциялар мен пневмоцисті пневмония кіреді. Кез келген қабыну симптомдарына баға беру және, қажет болған жағдайда, ем тағайындау керек. Иммундық қайта белсенділену синдромы аясында диффуздық уытты зоб (Грейвс ауруы) сияқты аутоимундық аурулар туындаған жағдайлар тіркелді. Алайда аталған аурулардың туындау мерзімі айтарлықтай ауытқып тұрады; аурулар емдеу басталғаннан кейін бірнеше ай өткен соң басталуы мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Остеонекроз

Остеонекроздың шығу тегі көп факторлы (кортикостероидтарды пайдалануды, алкоголь қолдануды, ауыр иммуносупрессияның болуын, дене салмағы индексінің жоғарырақ болуын қоса) болып саналғанымен, остеонекроз жағдайлары әсіресе, үдемелі АИТВ-инфекциясы бар пациенттерде және/немесе біріктірілген антиретровирустық ем ұзақ әсер еткен кезде жиі тіркелген. Пациенттерге буындардың сырқырауы немесе ауыруы, буындардың құрысуы немесе қимыл-қозғалыстың қиындауы пайда болған жағдайда дәрігердің кеңесіне жүгінуді ұсыну керек.

Егде жастағы пациенттер

Комплера препараты 65 жастан асқан пациенттерде зерттелген жоқ. Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясы төмендеуінің болу

ықтималдығының жоғарылығы байқалады, сондықтан препарат пациенттердің бұл тобында сақтықпен тағайындалуы тиіс («Қолдану тәсілі мен дозалары» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

Қосымша зат

Комплера препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Галактозаны көтере алмаушылықпен байланысты сирек тұқым қуалайтын аурулары, Лапп лактаза тапшылығы немесе галактоза және глюкоза мальбсорбциясы бар пациенттер Комплера препаратын қабылдамауы тиіс.

Жүктілік және лактация кезеңі

Бала туға қабілетті жастағы әйелдер/Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Комплера препаратын қабылдау кезінде контрацепцияның тиімді әдістері қолданылуы тиіс.

Жүктілік

Комплера препаратының жүкті әйелдерде қолданылуы туралы клиникалық деректер жоқ. Алайда аздаған мөлшердегі мәліметтер (300–1000 жүктілік жағдайы) эмтрицитабин мен тенофовир дизопроксил фумаратын қолданғанда шарананың туа біткен даму ақауларының немесе неонатальді уыттылықтың болмағандығын көрсетеді.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер ұрпақ өрбітуге уыттылығының (Комплера препаратының компоненттерін қолданғанда) жоқтығын, сондай-ақ рилпивириннің плацента арқылы өтуінің аздаған жағдайларын көрсетті. Рилпивириннің жүкті әйелдерде плацента арқылы өтетін-өтпейтіндігі белгісіз. Рилпивиринді егеуқұйрықтар мен үй қояндарында қолданғанда, тератогенділік белгілері байқалған жоқ.

Анасы үшін емдеудің ықтимал пайдасы шарана үшін болуы мүмкін қауіптен асып түсетін жағдайларда болмаса, Комплера препараты жүктілік кезінде қолданылмауы тиіс.

Лактация кезеңі

Эмтрицитабин мен тенофовирдің әйелдерде емшек сүтімен шығарылатындығы көретілген. Рилпивириннің бала емізетін әйелдердің емшек сүтіне енетін-енбейтіндігі белгісіз. Комплера препараты компоненттерінің жаңа туған сәбилерге/балаларға әсер ететіндігі туралы деректер жеткіліксіз. Сондықтан Комплера препаратын әйелдер бала емізу кезінде қолданбауы тиіс.

Жаңа туған сәбиге АИТВ берілуін болдырмау үшін, АИТВ инфекциясын жұқтырған әйелдердің бала емізуден толықтай бас тартуы ұсынылады.

Фертильділік

Комплера препаратының адамдардағы фертильділікке әсер ететіні туралы деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер эмтрицитабиннің, рилпивирин гидрохлоридінің немесе тенофовир дизопроксил фумаратының фертильділікке зиянды әсер ететінін көрсеткен жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Комплера препараты автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару

қабілетіне әсер етпейді немесе болымсыз әсер етеді. Препараттың көлікті басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне әсерін тексеруге қатысты зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда пациенттерді Комплера препаратымен емдеу кезінде шаршау, бас айналуы және ұйқышылдықтың туындауы мүмкіндігі туралы құлағдар ету керек («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз). Бұл науқастың көлікті басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетін бағалау кезінде ескерілуі тиіс.

Артық дозалануы

Артық дозалануы туындаған жағдайда, уыттылық белгілерінің анықталуына қатысты пациенттің жағдайы мұқият бақылануы тиіс. Сонымен қатар, қажет болған жағдайда, клиникалық жағдайды қадағалаудан, организмнің жағдайы мен ЭКГ мәліметтерінің (QT аралығының ұзаруы) негізгі көрсеткіштерін бақылаудан тұратын стандартты демеуші ем жүргізілуі тиіс.

Арнайы антидоты жоқ. Эмтрицитабиннің дозасының 30%-ға дейінгісі және тенофовирдің дозасының шамамен 10%-ы организмнен гемодиализдің көмегімен шығарылуы мүмкін. Эмтрицитабин немесе тенофовирдің организмнен перитонеальді диализдің көмегімен шығарылуы мүмкіндігі туралы мәлімет жоқ. Рилпивирин плазма ақуыздарымен байланысуының жоғарылығымен сипатталатындықтан, артық дозаланған жағдайда диализ тиімсіз. Сіңірілмеген белсенді затын шығару үшін белсендірілген көмірді қабылдауға болады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

30 таблеткадан тығыздығы жоғары ақ түсті полиэтиленнен жасалған, силикагель құрғатқышы және ішінде балалардың ашуынан қорғайтын алюминий тығыздағышымен бұралатын қақпағы бар құтыға салынады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 30°С-ден аспайтын температурада сақтау керек. Құтыны тығыз жауып сақтау керек.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Препараттың жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші
Патеон Инк., Канада
2100 Синтекс Корт, Миссиссауга, Онтарио L5N 7K9

Қаптаушы
Янссен-Силаг С.п.А., Италия.

Тіркеу куәлігінің иесі:
“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнімнің (тауардың) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы
Қазақстан Республикасындағы “Джонсон & Джонсон” ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com