

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “03” шілде
№ N015830 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Комплера

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 су¹, гипромеллоза,
триацетин, титанның қостотығы (Е 171)

¹өндіріс үдерісінде жойылады

Сипаттамасы

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

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі
қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін
вирусқа қарсы препараттар. АИТВ инфекциясын емдеуге арналған вирусқа
қарсы препараттар, біріктірілімдері. Эмтрицитабин, тенофовир
дизопроксил, рилпивирин.

АТХ коды J05AR08

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

Комплера препаратының үлбірлі қабықпен қапталған бір таблеткасының эмтрицитабиннің 200 мг бір капсуласымен, үлбірлі қабықпен қапталған 25 мг рилпивириннің (гидрохлорид түріндегі) бір таблеткасының және 245 мг тенофовир дизопроксилдің (фумарат түріндегі) үлбірлі қабықпен қапталған бір таблеткасымен біріктірілгендегі биобаламалылығы бір реттік дозаларын 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 ең жоғарғы концентрациясы (C_{max}) 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 биожетімділігі 93% құрады. Тенофовирдің пероральді биожетімділігі тенофовир дизопроксил фумаратын аш қарында қолданғанда шамамен 25% құрады. Рилпивириннің абсолюттік биожетімділігі 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 ісуге тәуелсіз болды.

Оңтайлы сіңірілу деңгейін қамтамасыз ету үшін, Комплера препараты тамақпен бірге қабылдануы тиіс.

Таралуы

Вена ішіне енгізгеннен кейін эмтрицитабин мен тенофовирдің жекелеген компоненттерінің 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.

Метаболизмi

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-тәжірибелер, рилпивирин гидрохлоридінің негізінен, P450 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. Пероральді ¹⁴C-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 сөлініс 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.

Жынысы

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

Рилпивириннің фармакокинетикасы рилпивиринді 25 мг дозада тәулігіне 1 рет алатын 12 жастан 18 жасқа дейінгі балаларда рилпивиринді 25 мг дозада тәулігіне 1 рет алатын осындай ересек пациенттермен салыстырарлық болды. Дене салмағы балаларда рилпивириннің фармакокинетикасына әсер етпеген, бұл сондай-ақ ересек пациенттерде де бақыланды. 12 жастан кіші балалардағы рилпивириннің фармакокинетикалық параметрлері қазіргі кезде зерттелуде.

Негізінде, жаңа туған нәрестелердегі, балалар мен жасөспірімдердегі (4 айлықтан 18 жасқа дейінгі жастағы) эмтрицитабиннің фармакокинетикалық параметрлері ересектерде байқалғанымен ұқсас. 12 жастан 18 жасқа дейінгі балалар жасында 300 мг дозада бір рет ішке қабылдаудан кейінгі тенофовир концентрациясы 300 мг дозада тенофовирді тәулігіне 1 рет алатын ересектердегі осындаймен салыстырарлық.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Клиникалық зерттеулердің шектеулі мәліметтері Комплера препаратын бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар (креатинин клиренсі 50–80 мл/мин) пациенттердің күніне бір рет қабылдауына болатындығын растайды. Алайда бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі 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.

Комплера препараты бүйрек функциясының орташа немесе ауыр дәрежедегі 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.

Фармакокинетикалық параметрлері негізінен, ауырлық дәрежелері әр түрлі бүйрек функциясының бұзылуы бар, АИТВ инфекциясын жұқтырмаған 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%) $мкг \times сағ/мл$ -ден бүйрек функциясының жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде сәйкесінше 20 (6%) $мкг \times сағ/мл$, 25 (23%) $мкг \times сағ/мл$ және 34 (6%) $мкг \times сағ/мл$ -ге дейін жоғарылаған.

Тенофовирдің орташа экспозициясы (% CV) бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегі 2185 (12%) $мкг \times сағ/мл$ -ден бүйрек функциясының жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде сәйкесінше 3064 (30%) $нг \times сағ/мл$, 6009 (42%) $нг \times сағ/мл$ және 15985 (45%) $нг \times сағ/мл$ -ге дейін жоғарылаған.

Бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысы бар, гемодиализ қажет болған пациенттерде, диализ сессиялары арасындағы экспозициясы эмтрицитабинде 72 сағат ішінде 53 $мкг \times сағ/мл$ -ге (19%) дейін және тенофовирде 48 сағат ішінде 42857 $нг \times сағ/мл$ -ге (29%) дейін тұрақты түрде артқан.

АИТВ инфекциясын жұқтырған, бүйрек функциясының бұзылуы 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 функциясының бұзылуы бар пациенттерде рилпивириннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Рилпивирин бүйрек арқылы болымсыз экскрецияланады. Бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі 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.

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 бауыр функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

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

Рилпивирин гидрохлориді негізінен бауыр арқылы метаболизденеді және элиминацияланады.

Рилпивириннің бірнеше реттік дозаларының әсер ету деңгейі бауыр функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) пациенттерде сәйкесінше бақылау топтарымен салыстырғанда 47%-ға жоғары болғанын және бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) бар пациенттерде сәйкесінше бақылау топтарымен салыстырғанда 5%-ға жоғары болғанын көрсетті. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) бар пациенттерде рилпивириннің қолданылуы зерттелген жоқ. Алайда, фармакологиялық тұрғыдан белсенді, байланыспаған рилпивириннің әсері бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы 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 функциясы бұзылуы 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, бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттердегі 289 (46.0%) нг/мл және 2310 (43.5 %) нг×сағ/мл-мен, және ауыр дәрежедегі бауыр функциясы бұзылуы 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 АИТВ инфекциясын жұқтырған 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, 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.

Жүктілік және босанудан кейінгі кезең

Антиретровирустық ем аясында күніне бір рет рилпивирин 25 мг қабылдаудан кейін жалпы рилпивириннің әсері жүктілік уақытында (2-ші және 3-ші триместрге ұқсас) босанудан кейінгімен салыстырғанда төмен болды. Жүктілік уақытында босанудан кейінгімен салыстырғанда байланыссыз рилпивириннің (яғни белсенді) фармакокинетикалық параметрлерінің төмендеуі жалпы рилпивиринмен салыстырғанда айқындығы төмен болды.

Жүктіліктің 2-ші триместрінде күніне бір рет 25 мг рилпивирин алған әйелдерде рилпивириннің C_{max} , AUC_{24h} және C_{min} жалпы мәні үшін дара орташа мән тиісінше 21%, 29% және 35% сәйкес босанудан кейінгі кезеңмен салыстырғанда төмен болды; жүктіліктің 3-ші триместрінде C_{max} , AUC_{24h} және C_{min} мәні тиісінше 20, 31 және 42%-ға босанудан кейінгі кезеңмен салыстырғанда төмен болды.

Фармакодинамикасы

Комплера – рилпивирин, тенофовир, эмтрицитабиннің бекітілген дозасы бар біріктірілген препарат.

Әсер ету механизмі және фармакодинамикалық әсерлері

Эмтрицитабин цитидиннің нуклеозидтік аналогы болып табылады. Тенофовир дизопроксил fumarаты *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 vitro* 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 лимфобластодтық жасушалар желісінде, MAGI-CCR5 жасушалары желісінде және шеткері қанның моноклеарлық жасушаларында бағаланды. Эмтрицитабиннің тиімді концентрациясының (EC_{50}) 50%-ы 0.0013-тен 0,64 мкмоль дейінгі ауқымда болды.

Эмтрицитабин жасуша өсіріндісінде АИТВ-1 А, В, С, D, E, F, және G қосалқы типтеріне қатысты вирусқа қарсы белсенділік (EC_{50} 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) (делапирдин, эфавиренз, невирапин және рилпивирин) және протеаза тежегіштерімен (ПТ) (ампренавир, нелфинавир, ритонавир және саквинавир) біріктірілімін зерттеулерде аддитивтік немесе синергиялық әсер байқалды.

Рилпивирин жедел инфекция жұқтырылған Т-жасушасы желісіндегі жабайы типті АИТВ-1 зертханалық штамдарына қатысты EC_{50} мәндерінің АИТВ-1/ШВ 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 (А, В, С, D, F, G, H қосалқы типтері) 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 лимфобластодтық 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 А, В, С, D, E, F, G және О қосалқы типтеріне қатысты (EC₅₀ мәндерінің 0.5-тен 2.2 мкмоль дейінгі ауқымында) вирусқа қарсы белсенділік, сондай-ақ АИТВ-2 штамдарына қатысты (EC₅₀ 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 үйлесімі.

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.

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 К65R мутациясы бар пациенттерде қолданылмауы тиіс. К65R, M184V және К65R+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 және қосалқы типтерінен алынған жасуша өсінділерінде 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 сәтсіздіктің 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 пациент 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.

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 зертханалық 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	28/31	3/4	25/27
невирапинге	27/31	3/4	24/27
айқаспалы 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 Рилпивиринге фенотиптік резистенттілік (бақылаумен салыстырғанда > 3.7 есе өзгеруі).

³ Фенотиптік резистенттілік (“Antivirogram” талдауынан).

АИТВ-1 инфекциясы бар, вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген пациенттер

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, әрі 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 гидрохлориді күніне бір рет 25 мг ұсынылған дозасында қабылдаған кезде, QTc аралығына клиникалық тұрғыдан маңызды әсер етуі білінген жоқ.

Рилпивирин гидрохлоридін 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 инфекциясын жұқтырған, бұрын ем қабылдамаған пациенттер

Комплера препаратының тиімділігінің дәлелі деректер талдауына негізделген.

2 кесте: АИТВ-1 инфекциясын жұқтырған, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған ересек пациенттердің С209 және С215 зерттеулеріндегі 96 аптадағы демографиялық және бастапқы сипаттамалары (рилпивирин гидрохлоридін немесе эфавирензді эмтрицитабинмен/тенофовир дизопроксил fumarатымен бірге қабылдаған пациенттер үшін біріктірілген деректер)

	Рилпивирин + Эмтрицитабин / Тенофовир дизопроксил fumarаты	Эфавиренз + Эмтрицитабин / Тенофовир дизопроксил fumarаты n = 546
--	--	---

n = 550		
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		
Еуропалықтар	64%	61%
Қара нәсілділер / Афроамерикалықтар	25%	23%
Азиялықтар	10%	13%
Басқалары	1%	1%
Жергілікті ережелерге сәйкес анықтауға рұқсат етілмейді	1%	1%
Арудың 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 РНҚ АИТВ-1 көшірме / мл) қосалқы тобының және базалық вирустық жүктеме бойынша (III фазадағы екі, С209 және С215 клиникалық зерттеулерінің біріктірілген деректері, эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил fumarатынан 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: С209 және С215 зерттеулерінен алынған рандомизацияланған емдеудің (рилпивирин гидрохлоридін немесе эфавирензді эмтрицитабинмен/тенофовир дизопроксил fumarатымен бірге қабылдаған пациенттердің біріктірілген деректері) 48 (бастапқы) және 96 апталардағы вирусологиялық нәтижелері

	Рилпивирин + эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил fumarаты	Эфавиренз + эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил fumarаты	Рилпивирин + эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил fumarаты	Эфавиренз + эмтрицитабин / тенофовир дизопроксил fumarаты

	n = 550	n = 546	n = 550	n = 546
	48 апта		96 апта	
Жалпы жауап (РНҚ 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 (x 10⁶ 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.

^aИТТ TLOVR = ИТТ 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 пациент 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 қадағалу 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 $+226 \times 10^6$ жасуша/л және $222 + \times 10^6$ 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 иеленген 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 компонентінің кез келгеніне резистенттіліксіз, және скринингке дейін кемінде 6 ай бойы вирусологиялық белсенділіктің тұрақты бәсеңдеуімен (АИТВ -1 РНҚ <50 көшірме / мл) антиретровирустық емнің бірінші немесе екінші курсына 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 кара нәсілділер, және 17%-ы латын американдықтар болды. CD4 жасушаларының бастапқы орташа деңгейі 584×10^6 жасуша/л (42-1484 ауқымында). Рандомизация тенофовир дизопроксил fumarаты және / немесе лопинавир/ритонавир қолданылған негізгі режимдерге бөлінді.

Балалар

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік АИТВ-1 емдеу кезінде педиатриялық популяцияның бір немесе бірнеше қосалқы жиынтығындағы тобында Комплера препаратын зерттеу нәтижелерін беру міндетін кейінге қалдырды.

Жүктілік

Рилпивиринді (Комплера препаратымен 19 пациенттің 16 және басқа фондық режимде 19 пациенттің 3-де) жүкті әйелдерде екінші және үшінші триместрінде және босанудан кейінгі кезеңде клиникалық TMC114HIV3015 зерттеулерінде бағалаған. Фармакокинетикалық деректер жүктілік уақытында босанғаннан кейінгі (6-12 апта) кезеңмен салыстырғанда антиретровирустық режим құрамындағы рилпивиринмен (AUC) жалпы әсері шамамен 30%-ға төмен болғанын көрсетті.

Вирусологиялық жауап әдетте зерттеу бойына сақталады: зерттеуді аяқтаған 12 сыналғаннан 10 субъектіде зерттеу соңында бәсеңдетілген; басқа 2 субъектіде вирустық жүктеменің артуы тек босанудан кейін ең кемі субоптимальді бейімділікке күдік болуынан бір субъектіде бақыланды. Анадан балаға берілуі зерттеуді аяқтаған және АИТВ-статус қол жетімді болған аналардан туған барлық 10 сәбиде де болмаған. Рилпивирин жүктілік уақытында және босанудан кейін жағымды болды. АИТВ-инфекциясын жұқтырған ересектердегі рилпивирин қауіпсіздігінің белгілі бейінімен салыстырғанда қауіпсіздік туралы ешбір жаңа дерек болмады.

Қолданылуы

Комплера препараты кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштері (КТНЕТ) класына, тенофовирге немесе эмтрицитабинге төзімділікпен байланысты мутациялары жоқ ересек пациенттердегі және 12-ден 18 жасқа дейінгі балалардағы адамның 1 типті иммун тапшылығы (АИТВ-1) вирусын емдеу үшін, және АИТВ-1 РНҚ вирустық жүктемесінің көрсеткіші $\leq 100\ 000$ көшірме/мл пациенттерді емдеу үшін көрсетілген.

Комплера препаратын пайдаланған кезде резистенттілікке жүргізілген генотиптік талдау нәтижелерін /анамнезді басшылыққа алу керек.

Қолдану тәсілі және дозалары

Комплера препаратымен емдеуді АИТВ инфекциясын емдеуде тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Ересектер және 12 жасстан 18 жасқа дейінгі және дене салмағы 35 кг кем емес балалар

Препараттың ұсынылған дозасы – тәулігіне бір рет, ішке, **тамақтану кезінде** бір таблетка. Таблетканы тұтастай жұтып, сумен ішіп жіберу

керек. Таблеткаларды шайнауға, сындыруға немесе бөлуге 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 (осы препараттарды қолдану бойынша 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 пациентте Комплера препаратын қабылдағаннан кейін 4 сағат ішінде құсу туындаса, тамақпен бірге Комплера препаратының тағы бір таблеткасы қабылдануы тиіс. Егер пациентте құсу Комплера препаратын қабылдағаннан кейін 4 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.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде Комплера препаратының қолданылуы зерттелген жоқ. Комплера препараты егде жастағы пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

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.

Клиникалық зерттеулердің шектеулі мәліметтері бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі 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) қауіпсіздігіне 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.

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.

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 (12 жастан кіші жаста)

Комплера препаратының 12 жастағы балалардағы және дене салмағы 35 кг аз балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Жүктілік

Жүктілік уақытында рилпивириннің (Комплера препаратының белсенді заттарының бірі) экспозициясы төмендеуі бақыланды, сондықтан вирустық жүктемені мұқият бақылау керек. Балама ретінде антиретровирустық емнің басқа сызбасына (АРВТ) ауысуы мүмкін.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейіні

Эмтрицитабин, рилпивирин және тенофовир дизопроксил фумаратының препарат компоненттері ретіндегі біріктірілімі бұрын ем қабылдамаған пациенттерде зерттелді (III фаза C209 және C215 зерттеулері). Комплера препаратының бір реттік дозасын қабылдау режимі (STR) вирусологиялық белсенділігі бәсеңдеген, ритонавирмен (GS-AQШ-264-0106 III фазадағы зерттеуі) немесе эфавирензбен/ эмтрицитабинмен / тенофовир дизопроксил фумаратымен (GS-AQШ-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 C209 және C215 клиникалық зерттеулерінен алынған жиынтық деректер, «Фармакодинамикасы» бөлімі). 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-AKШ-264-0106 зерттеуінің 48 апталық деректері). 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 жиі емес жағдайлары (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.

Қатарлас В гепатитімен АИТВ инфекциясы бар пациенттерде Комплера препаратын тоқтату гепатиттің ауыр өршуімен қатар жүруі мүмкін.

Жағымсыз әсерлердің кесте түріндегі тізбесі

Комплера препаратының компоненттерімен емдеумен байланысты болуы мүмкін, клиникалық зерттеу мен тіркеуден кейінгі тәжірибеден алынған жағымсыз реакциялар 5 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 ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1\ 000$). Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар туындау жиілігінің азаю тәртібімен келтірілген.

5 кесте: Комплера препаратына және оның жекелеген компоненттерімен байланысты клиникалық зерттеу мен тіркеуден кейінгі тәжірибе негізіндегі Комплера препаратына жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі тізбесі.

Жиілігі	Жағымсыз реакция
<i>Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар:</i>	
Жиі:	нейтропения ¹ , лейкоциттер санының азаюы ² , гемоглобин деңгейінің төмендеуі ² , тромбоциттер санының азаюы ²
Жиі емес:	анемия ^{1,4}
<i>Иммундық жүйе тарапынан болатын бұзылулар:</i>	
Жиі:	аллергиялық реакциялар ¹
Жиі емес:	иммундық қайта белсенділену синдромы
<i>Зат алмасу және тамақтану тарапынан болатын бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	жалпы холестерин деңгейінің жоғарылауы (аш қарында) ² , ТТЛП холестерині деңгейінің жоғарылауы (аш қарында) ² , гипофосфатемия ^{3,5}
Жиі:	гипертриглицеридемия ^{1,2} , гипергликемия ¹ , тәбеттің төмендеуі ²
Жиі емес:	гипокалиемия ^{3,5}
Сирек:	лактоацидоз ³
<i>Психика тарапынан болатын бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	ұйқысыздық ^{1,2}

Жиі:	депрессия ² , көңіл-күйдің жабығуы ² , ұйқының бұзылуы ² , патологиялық түс көрулер ^{1,2}
<i>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар</i>	
Өте жиі:	бас ауыруы ^{1,2,3} , бас айналуы ^{1,2,3}
Жиі:	ұйқышылдық ²
<i>Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	панкреатиндік амилаза деңгейінің жоғарылауы ² , құсу ^{1,2,3} , диарея ^{1,3} , жүрек айнуы ^{1,2,3}
Жиі:	панкреатиндік амилаза деңгейінің жоғарылауын қоса, амилаза деңгейінің жоғарылауы ¹ ; сарысудағы липаза деңгейінің жоғарылауы ^{1,2} , іштің ауыруы ^{1,2,3} , іш тұсындағы жайсыздық ² , іштің кебуі ³ , диспепсия ¹ , метеоризм ³ , ауыздың құрғауы ²
Жиі емес:	панкреатит ³
<i>Гепатобилиарлық бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	трансаминазалар (АСТ және/немесе АЛТ) деңгейінің жоғарылауы ^{1,2,3}
Жиі:	билирубин деңгейінің жоғарылауы ^{1,2}
Сирек:	бауыр стеатозы ³ , гепатит ³
<i>Тері және теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	бөртпе ^{1,2,3}
Жиі:	везикула буллездік бөртпе ¹ , пустулездік бөртпе ¹ , есекжем ¹ , тері түсінің өзгеруі (пигментацияның күшеюі) ^{1,4} , мақұла папулалық бөртпе ¹ , қышыну ¹
Жиі емес:	ангионевроздық ісіну ^{1,3,6} , терінің күрделі реакциялары жүйелі симптомдарымен ⁷
<i>Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан болатын бұзылулар:</i>	
Өте жиі:	креатинкиназа деңгейінің жоғарылауы ¹
Жиі емес:	рабдомиолиз ^{3,5} , бұлшықет әлсіздігі ^{3,5}
Сирек:	остеомаляция (сүйектің ауыруы түрінде білінетін және кейде сынулардың дамуына ықпал ететін) ^{3,5,8} , миопатия ^{3,5}
<i>Бүйрек функциясы мен несеп шығару жолдарының бұзылуы:</i>	
Жиі емес:	проксимальді тубулопатия, Фанкони синдромын қоса ³ , креатинин деңгейінің жоғарылауы ³ , протеинурия ³
Сирек:	бүйрек жеткіліксіздігі (жедел және созылмалы) ³ , жедел өзекшелік некроз ³ , нефрит (жедел интерстициальді нефритті қоса) ^{3,8} , нефрогендік қантқа тәуелсіз диабет ³
<i>Жүйелі бұзылулар және енгізген жердегі асқынулар:</i>	
Өте жиі:	астения ^{1,3}
Жиі:	ауыру ¹ , шаршау ²

¹эмтрицитабинге жағымсыз реакция

²рилпивирин гидрохлоридіне жағымсыз реакция

³тенофовир дизопроксил фумаратқа жағымсыз реакция

⁴эмтрицитабинді балаларда қолданғанда анемия жиі, ал тері түсінің өзгеруі (пигментацияның артуы) өте жиі байқалды

⁵бұл жағымсыз реакция проксимальді тубулопатияның асқынуы ретінде туындауы мүмкін. Ондай жағдай

болмаған кезде ол тенофовир дизопроксил фумаратын қолданумен байланысты болып саналмайды.

⁶ бұл сирек жағымсыз реакция тенофовир дизопроксил фумаратқа. Сондай-ақ бұл жағымсыз реакция маркетингтен кейінгі қадағалау кезінде эмтрицитабинге анықталды, бірақ эмтрицитабиннің АИТВ инфекциясы бар ересек және балалардағы рандомизацияланған, бақыланатын клиникалық зерттеулерінде тіркелген жоқ. Жиілік санаты статистикалық есептердің негізінде, эмтрицитабиннің клиникалық зерттеулерде (n = 1563) қабылдаған науқастардың жалпы санына қарай бағаланды.

⁷бұл жағымсыз реакция маркетингтен кейінгі қадағалау кезінде анықталды, бірақ Комплераның рандомизацияланған, бақыланатын клиникалық зерттеулерінде тіркелген жоқ. Жиілік санаты статистикалық есептердің негізінде, рандомизацияланған, бақыланатын, клиникалық зерттеулерде Комплера немесе оның барлық компоненттерін рандомизацияланған бақыланатын клиникалық зерттеулерде (n = 1261) қабылдаған науқастардың жалпы санына қарай бағаланды.

⁸Бұл жағымсыз реакция маркетингтен кейінгі қадағалау кезінде анықталды, бірақ тенофовир дизопроксил фумаратының кеңейтілген қолжетімді бағдарламасындағы рандомизацияланған, бақыланатын клиникалық зерттеулерінде тіркелген жоқ. Жиілік санаты статистикалық есептердің негізінде, рандомизацияланған, бақыланатын, клиникалық зерттеулерде (n=7319) тенофовир дизопроксил фумаратының әсеріне ұшыраған пациенттердің жалпы санына қарай бағаланды.

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.

Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамалары

Бүйрек функциясының бұзылуы

Комплера препараты бүйрек функциясының бұзылуын туғызуы мүмкін, бүйрек функциясына мониторинг жүргізу ұсынылады. 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 пациенттер немесе нефроуытты препараттарды қатарлас қабылдап жүрген пациенттер) тенофовир дизопроксил фумаратының тоқтатылғанына қарамастан, бүйрек функциясының толық қалпына келмеуінің қаупі жоғары топтан орын алады.

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 қандағы липидтер мен глюкозаның салмағы және деңгейі артуы мүмкін.

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.

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.

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.

Балаларда қолданылуы

12 жасқа дейінгі балалар арасындағы қауіпсіздігі туралы деректер жеткіліксіз. Комплера препараты пациенттердің бұл тобында қолдану үшін ұсынылмайды.

Эмтрицитабинді балаларда қолданылуын зерттеулер кезінде ересектерде болған жағымсыз әсерлерге қоса анемия (9.5%) және тері түсінің өзгеруі (пигментацияның артуы) (31.8%) байқалды

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.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер

Тенофовир дизопроксил fumarаты бүйрек уыттылығына алып келуі мүмкін, бүйрек функциясы бұзылуы бар, Комплера препаратын қабылдап жүрген пациенттерде бүйрек функциясына мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады.

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 инфекциясын жұқтырған пациенттерде байқалған қауіпсіздік бейінімен ұқсас болды. Дегенмен, күтілгеніндей, АЛТ және АСТ белсенділігінің жоғарылауы, АИТВ инфекциясы бар пациенттердің жалпы популяциясындағыға карағанда, 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.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының елеулі төмендеу ықтималдылығына (СҮРЗА 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
- шайқурай (*Hypericum perforatum*)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

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 белсенді заттармен өзара дәрілік әрекеттесулерін зерттеулер тек ересек пациенттерде жүргізілді.

Рилпивирин негізінен Р450 изоферментінің (СҮРЗА) көмегімен метаболизденеді. Сондықтан СҮРЗА изоферментінің белсенділігін индукциялайтын немесе тежейтін дәрілік препараттар рилпивириннің клиренсіне әсер етуі мүмкін.

Бірге қолдануға болмайтын препараттар

Комплера препараты мен СҮРЗА изоферменттерінің белсенділігін индукциялайтын дәрілік заттарды бір мезгілде қолданғанда плазмадағы рилпивирин концентрациясының төмендегені байқалды, бұл Комплера препаратының емдік әсерінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.

Комплера препаратын протондық помпа тежегіштерімен бір мезгілде

қолданғанда рилпивириннің плазмадағы концентрациясының төмендегені байқалды (асқазандағы рН жоғарылауына байланысты), бұл Комплера препаратының емдік әсерінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.

Бірге қолдану ұсынылмайтын препараттар

Комплера препаратын құрамында өзінің компоненттерінің: эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил fumarаты немесе тенофовир алафенамидтың 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).

Эмтрицитабинмен ұқсастығына байланысты, Комплера препаратын ламивудин сияқты цитидиннің басқа аналогтарымен бір мезгілде қолданбау керек. Комплера препаратын адефовир дипивоксилімен бір мезгілде қолданбау керек.

Диданозин: Комплера препаратын және диданозинді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды.

Бүйрекпен шығарылатын дәрілік заттар: эмтрицитабин мен тенофовир негізінен бүйрекпен шығарылатындықтан, Комплера препаратын бүйрек функциясын төмендететін немесе белсенді өзекшелік сөлініс 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 В, 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

R450 цитохромы изоферменттерінің тежегіштері: Комплера препаратын СУР3А 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.

P-гликопротеиннің субстраттары: Рилпивирин P-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 болмайды.

Рилпивирин МАТЕ-2К тасымалдағышының *in vitro* тежегіші болып табылады (жартылай жоғары бәсеңдеу концентрациясы (IC 50) <2.7 нМ кұрайды). Қазіргі кезде бұл жаңалықтың клиникалық салдарлары белгісіз.

Өзара әрекеттесуінің басқа түрлері

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

6 кесте: Комплера препараты немесе оның жекелеген компоненті (компоненттерімен) мен басқа дәрілік заттар арасындағы өзара әрекеттесуі

Дәрілік препараттар	Басқа препараттардың фармакокинетикалық параметрлеріне әсері (AUC, C _{max} , C _{min})	Басқа препараттармен бір мезгілде қабылдау жөніндегі ұсынымдар
ВИРУСҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
<i>Антиретровирустық дәрілер</i>		
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштері (КТНТ)/ Кері транскриптазаның нуклеотидтік тежегіштері (КТНТ)</i>		
Диданозин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препараты мен диданозинді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды.
Диданозин (күніне бір рет 400 мг)/Рилпивирин ¹	Диданозин: AUC: ↑ 12% C _{min} : E 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 (СҮРЗА ферменттерінің тежелуі). Дозасын түзету қажет емес
Атазанавир/ Ритонавир/ Рилпивирин	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%	
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/Эмтрицитаби н	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%	
ССР5 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.	
Интеграза тізбегін тасымалдануының тежегіші		
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		
Ледипасвир/Софосбувир (күніне бір рет 90 мг/400 мг / Эмцитрабин/Рилпивирин/ Тенофовир дизопроксил фумараты (күніне бір рет 200 мг/25 мг/300 мг)	Ледипасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	Дозасын түзету қажет емес. Тенофовирдің ықпалының ұлғаюы дизопроксил фумаратпен байланысты жағымсыз реакцияларын соның ішінде бүйрек функциясының бұзылуын потенциялауы мүмкін. Бүйрек функциясын мұқият бақылау керек.
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг күніне бір рет / Эмцитрабин/Рилпивирин/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ⁴ :	Дозасын түзету қажет емес. Тенофовирдің ықпалының ұлғаюы тенофовир дизопроксил фумаратпен

(200 мг/25 мг/300 мг күніне бір рет)	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	байланысты жағымсыз реакцияларын соның ішінде бүйрек функциясының бұзылуын потенциялауы мүмкін. Бүйрек функциясын мұқият бақылау керек.
Софосбувир/Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Софосбувир (күніне бір рет 400 мг) / Рилпивирин (күніне бір рет 25 мг)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% GS-331007⁴: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	
Софосбувир/Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
Рибавирин/Тенофовир дизопроксил фумараты	<p>Рибавирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: E</p>	Дозасын түзету қажет емес.
Симепревир (күніне бір рет 150 мг)/Рилпивирин (күніне бір рет 25 мг)	<p>Симепревир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 10% C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 25%</p>	Дозасын түзету қажет емес.
Симепревир (күніне бір рет 150 мг)/Тенофовир дизопроксил фумараты (күніне бір рет 300 мг)	<p>Симепревир: AUC ↓ 14% C_{max}: ↓ 15% C_{min}: ↓ 7% Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 19% C_{min}: ↑ 24%</p>	
ГЕРПЕС ВИРУСЫН ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ВИРУСҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Фамцикловир/Эмтрицитабин	<p>Фамцикловир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: E Эмтрицитабин: AUC: ↔</p>	Дозасын түзету қажет емес.

	C_{max} : ↔ C_{min} : E	
ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Кетоконазол/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ	Комплера препаратын зеңге қарсы азолдық препараттармен бірге қолдану плазмадағы рилпивирин концентрациясының жоғарылауын (СҮРЗА ферменттерінің тежелуі) туғызуы мүмкін. Рилпивириннің 25 мг дозасы кезінде дозасын түзету қажет емес.
Кетоконазол (400 мг күніне бір рет)/ Рилпивирин ¹	Кетоконазол: AUC: ↓ 24% C_{min} : ↓ 66% C_{max} : ↔	
Флуконазол ² Итраконазол ² Позаконазол ² Вориконазол ²	Рилпивирин: AUC: ↑ 49% C_{min} : ↑ 76% C_{max} : ↑ 30%	
Кетоконазол/ Тенофовир дизопроксил 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.
Рифабутин (күніне бір рет 300 мг)/ Рилпивирин ³	Рифабутин: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
Рифабутин (күніне бір рет 300 мг)/ Рилпивирин (күніне бір рет 25 мг)	Рилпивирин: AUC: ↓ 42% C_{min} : ↓ 48% C_{max} : ↓ 31%	
Рифабутин (күніне бір рет 300 мг)/ Рилпивирин (күніне бір рет 50 мг)	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 жойылуына алып келуі мүмкін.
Рифампицин (күніне бір рет 600 мг)/ Рилпивирин ¹	Рифампицин: AUC: ↔ C_{min} : E C_{max} : ↔ 25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9% C_{min} : E 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 (СҮРЗА ферменттерінің индукциясы) дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің жойылуына 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 (СҮРЗА ферменттерінің тежелуі) туғызуы мүмкін. Мүмкіндігінше, азитромицин сияқты баламалы препараттың қолданылуын қарастыру керек.
ҚҰРЫСУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Карбамазепин Оскарбазепин 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 (СҮРЗА ферменттерінің индукциясы) дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің жойылуына 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 рН жоғарылауы) дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің жойылуына алып келуі мүмкін.
Омепразол (20 мг күніне бір рет)/ Рилпивирин ¹ Лансопризол ² Рабепразол ² Пантопризол ² Эзомепразол ²	Омепразол: AUC: ↓ 14% C _{min} : E C _{max} : ↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Омепразол/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
H₂-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 рН жоғарылауы) дамуы ықтимал. H ₂ -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 (рилпивиринді қабылдағанға дейін 12 сағат бұрын бір реттік 40 мг дозасы) / Рилпивирин ¹ Циметидин ² Низатидин ² Ранитидин ²	Рилпивирин: AUC: ↓ 9% C _{min} : E C _{max} : ↔	
Фамотидин (рилпивиринді қабылдауға дейін 2 сағат бұрын бір реттік 40 мг дозасы)/ Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↓ 76% C _{min} : E C _{max} : ↓ 85%	
Фамотидин (рилпивиринді қабылдағаннан кейін 4 сағаттан соң бір реттік 40 мг дозасы)/ Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↑ 13% C _{min} : E C _{max} : ↑ 21%	
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 рН 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

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	қабылдағанда дозасын түзету қажет емес. Дегенмен, кейбір пациенттерде метадонмен демеуші емнің режимін түзету қажеттілігіне байланысты клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады.
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} : E 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	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	
Норэтиндрон (күніне бір рет 1 мг)/ Рилпивирин	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} : ↔	
Норгестимат/Этинилэстрадиол/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Норгестимат: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : E	Дозасын түзету қажет емес.

	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
АРИТМИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Дигоксин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Дигоксин/ Рилпивирин	Дигоксин: AUC: ↔ C _{min} : E 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 дабигатран этаксилатпен бірге сақтықпен қолдану керек.
ИММУНОСУПРЕССАНТТАР		
Такролимус/ дизопроксил Эмтрицитабин	Тенофовир фумараты/ Такролимус: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : E Эмтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : E Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : E	Дозасын түзету қажет емес.
ДИАБЕТКЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
Метформин/ Эмтрицитабин	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.
Метформин (бір реттік 850 мг дозасы)/ Рилпивирин	Метформин: AUC: ↔ C _{min} : E C _{max} : ↔	
Метформин/ Тенофовир дизопроксил фумараты	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	
ӨСІМДІКТЕН АЛЫНҒАН ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАР		
Шілтерлі шайқурай (<i>Hypericum perforatum</i>)	Комплера препаратының қандай-да бір компонентімен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.	Комплера препаратын құрамында Шілтер жапырақты шайқурай бар препараттармен біріктіріп қолданбау керек, өйткені бірге қолданған кезде рилпивириннің плазмадағы концентрациясының елеулі төмендеуі дамуы ықтимал. Бұл Комплера препаратының емдік тиімділігінің жойылуына әкелуі 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	Силденафил: AUC:↔ C _{min} : E C _{max} :↔	
Варденафил ² Тадалафил ²	Рилпивирин: AUC:↔ C _{min} :↔ C _{max} :↔	
Силденафил/ дизопроксил фумараты	Тенофовир	Өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ.

E- есептелмейді

¹Дәрілермен 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.

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

⁴ айналымда софосбувирдің метаболиттері басым

Айрықша нұсқаулар

Антиретровирустық емнің вирусын тиімді бәсеңдету жыныс жолымен берілетін инфекцияның қаупін елеулі төмендететіні дәлелденген, қалдық қаупін жоққа шығару мүмкін емес. АИТВ инфекциясының жұқтырылуын болдырмас үшін қажетті сақтық шараларын қолдану керек.

Емдеудің вирусологиялық сәтсіздігі және резистенттіліктің дамуы

Комплера препаратына анамнезінде қандай да бір антиретровирустық дәрімен емдеуде вирусологиялық тиімсіздігі болған пациенттерде баға берілмеген. 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.

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.

Жүрек-қантамыр жүйесі

Рилпивириннің жоғары дозалары (күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг) электрокардиограммадағы QTc аралығын ұзартады. 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 қолдану

Комплера препараты эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил фумараты, тенофовир алафенамиды немесе цитидиннің басқа аналогтары бар басқа дәрілік заттармен, мысалы ламивудинмен бірге тағайындалмауы тиіс. Комплера препаратын дозасын түзету қажет жағдайларда болмаса (мысалы, рифабутинмен бірге қабылдаған кезде), рилпивиринмен бірге қолданбау керек. Комплера препаратын адефовир дипивоксилмен бір мезгілде қолданбау керек.

Комплера препараты мен диданозинді бірге тағайындау

Бұл препараттарды бірге тағайындау қарсы көрсетілді, өйткені диданозиннің жүйелі әсері тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қолданғаннан кейін айтарлықтай жоғарылайды, 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 дәрежедегі 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. Комплера препараты нефроуытты дәрілік заттармен бірге, немесе оларды тоқтатқаннан кейін тез арада қабылданбауы тиіс. Егер Комплера препараты мен нефроуытты дәрілерді бір мезгілде қолданбауға мүмкіндік болмаса, онда бүйрек функциясын апта сайын бақылап отыру керек.

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. 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.

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 пациенттерде 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

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.

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 пациенттерде 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. 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.

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 пациенттерде эмтрицитабиннің фармакокинетикасы зерттелмеген. Эмтрицитабин бауыр ферменттері арқылы елеулі метаболизмге ұшырамайды, сондықтан бауыр бұзылуының әсері шектелуі тиіс. Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А және В класы) рилпивирин гидрохлоридінің дозасын түзету қажет емес. Бауыр функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) пациенттерде рилпивирин гидрохлоридінің қолданылуы зерттелген жоқ. Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде тенофовирдің фармакокинетикасын зерттеу, бұл науқастарда дозасын түзету қажет еместігін көрсетті.

Бауыр функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге Комплера препаратының дозасын түзету қажет болуы мүмкіндігінің ықтималдығы аз. Комплера препараты бауыр функциясының орташа дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) бұзылуы бар пациенттерде сақтықпен пайдаланылуы тиіс және бауыр функциясының ауыр дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) бұзылуы бар пациенттерге 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 пациенттер 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. 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 қандағы липидтер мен глюкозаның 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. Қандағы липидтер мен глюкозаның деңгейін бақылауды АИТВ-инфекциясын емдеуге арналған бекітілген нұсқаулыққа сәйкес жүргізу қажет. Липидтік бұзылуларды емдеу үшін, ағымдағы клиникалық тәжірибеге сәйкес ем тағайындау қажет.

Құрсақішілік әсермен байланысты митохондриялық бұзылыстар

Нуклеозидтердің аналогтары, әсіресе ставудин, диданозин және зидовудинде айқын болатын түрлі дәрежелердегі митохондриялық бұзылыстар туғызуы мүмкін. АИТВ-теріс, нуклеозидтер аналогтарының құрсақішілік және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған жаңа туған сәбилерде митохондриялық бұзылуларының дамығаны туралы көбінесе құрамында зидовудин бар емде хабарланған. Тіркелген негізгі жағымсыз реакциялардың арасында гематологиялық бұзылулар (анемия, нейтропения) мен метаболизмдік бұзылулар (гиперлактатемия, гиперлипаземия) байқалады. Бұл өзгерістер көбінесе өтпелі сипатта келеді. Сирек, кейіннен білінетін кейбір неврологиялық бұзылулар (гипертония, құрысулар, мінез-құлық бұзылулары) тіркелді. Қазіргі кезде неврологиялық бұзылулардың өтпелі немесе тұрақты болып табылатындығы белгісіз. Нуклеозидтер аналогтарының құрсақішілік әсеріне ұшыраған барлық балалар, этиологиясы белгісіз симптомдар немесе күрделі клиникалық белгілер білінген жағдайда, әсіресе неврологиялық бұзылыстарда мұқият клиникалық-зертханалық бақылауда болуы және митохондриялық өзгерістерінің болуы мүмкіндігіне қатысты мұқият тексерілуі тиіс. Бұл мәліметтер антиретровирустық емді жүкті әйелдерде АИТВ ұрпағына таралып 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.

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.

Жүктілік

Рилпивириннің төменірек экспозициясы жүктілік уақытында күніне бір рет рилпивирин 25 мг қолданылғанда бақыланды. 3 фаза C209 and C215) зерттеулеріндегі рилпивириннің төменірек әсері жүктілік уақытындағы бақыландыға ұқсас, вирусологиялық жеткіліксіздіктің жоғары қаупіне байланысты болды, сондықтан вирустық жүктемені мұқият бақылау керек. Балама ретінде антиретровирустық емнің басқа сызбасына (АРВТ) ауысуы мүмкін.

Қосымша заттар

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

Жүктілік және лактация кезеңі

Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер/Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Комплера препаратын қабылдау кезінде контрацепцияның тиімді әдістері қолданылуы тиіс.

Жүктілік

Комплера препаратының және оның жекелеген компоненттерінің жүкті әйелдердің қатысумен адекватты және бақыландырылатын клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда рилпивиринді жүкті әйелдерде қолдану туралы аздаған мөлшердегі мәліметтер (ең кемі 300 жүктіліктің нәтижесі) бар. Жүктілік кезінде рилпивириннің экспозициясы төмендегені

бақыланды, сондықтан вирустық жүктемені мұқият бақылау керек. Көптеген мәліметтер (1000 аса жүктілік нәтижесі) эмтрицитабин мен тенофовир дизопроксил фумаратын қолданғанда шарананың туа біткен даму ақауларының, сондай-ақ неонатальді уыттылықтың болмағандығын көрсетеді.

Сақтық шара ретінде Комплера препаратын жүктілік кезінде қолданбауға тырысу керек.

Лактация кезеңі

Эмтрицитабин және тенофовир дизопроксил әйелдерде емшек сүтімен шығарылады. Рилпивириннің бала емізетін әйелдердің емшек сүтіне енетін-енбейтіндігі белгісіз. Комплера препараты жаңа туған сәбилерге/балаларға әсер ететіндігі туралы деректер жеткіліксіз. Комплера препаратын қолданатын әйелдерге бала емізу кезеңінде қолдану қажет болғанда бала емізуді тоқтату керек.

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.

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. Алайда пациенттерді Комплера препаратымен емдеу кезінде шаршау, бас айналуы және ұйқышылықтың туындауы мүмкіндігі туралы хабардар ету керек. Бұл пациенттің көлікті басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетін бағалау кезінде ескерілуі тиіс.

Артық дозалануы

Артық дозалану жағдайында Комплера препаратымен және оның жекелеген компоненттерімен байланысты жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғарылайды.

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 рилпивирин гидрохлоридін 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. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қолдануға 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 дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды поштасы):

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