

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «03» июля 2018 г.
№ N015830

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Комплера

Торговое название

Комплера

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит
активные вещества: 200 мг эмтрицитабина, 27.5 мг рилпивирин
гидрохлорида (эквивалентно 25 мг рилпивирин) и 300 мг тенофовира
дизопроксид фумарата (эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксид)
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы
моногидрат, повидон, прежелатинизированный крахмал, полисорбат 20,
натрия кроскармеллоза, магния стеарат, вода очищенная¹, гипромеллоза,
триацетин, титана диоксид (Е 171)

¹удаляется в процессе производства

Описание

Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого
цвета, с гравировкой «GSI» на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные
препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации. Эмтрицитабин,
тенофовира дизопроксид, рилпивирин.

Код АТХ J05AR08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Биоэквивалентность одной таблетки препарата Комплера, покрытой пленочной оболочкой в комбинации с одной капсулой эмтрицитабина 200 мг одной таблеткой, покрытой пленочной оболочкой, рилпивирин (в виде гидрохлорида) 25 мг и одной таблеткой, покрытой пленочной оболочкой, тенофовира дизопроксила (в виде fumarата) 245 мг определялась при применении однократных доз.

После перорального приема препарата Комплера вместе с пищей, эмтрицитабин быстро и интенсивно всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) с достижением максимальной концентрации в плазме в течение 2.5 часов. Максимальная концентрация тенофовира в плазме (C_{max}) наблюдается в течение 2 часов, а максимальная концентрация рилпивирин в плазме обычно достигается в течение 4-5 часов. После перорального приема тенофовира дизопроксила fumarата ВИЧ-инфицированными пациентами, он быстро всасывается и превращается в тенофовир.

Абсолютная биодоступность эмтрицитабина в дозе 200 мг в виде твердых капсул составляла 93%. Пероральная биодоступность тенофовира при применении натощак тенофовира дизопроксила fumarата составляла примерно 25%. Нет данных об абсолютной биодоступности рилпивирин. Прием препарата Комплера вместе с легким приемом пищи (390 Ккал) или со стандартным приемом пищи (540 Ккал) вызывал увеличение концентрации рилпивирин и тенофовира в плазме по сравнению с приемом натощак. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) рилпивирин увеличивались на 34 % и 9 % соответственно при применении с легким приемом пищи, и на 26 % и 16 % соответственно при применении со стандартным приемом пищи. C_{max} и AUC тенофовира увеличивались на 12 % и 28 % соответственно при применении с легким приемом пищи, и на 32 % и 38 % соответственно при применении со стандартным приемом пищи. Концентрация эмтрицитабина не зависела от приема пищи.

Для обеспечения оптимального уровня абсорбции, препарат Комплера должен приниматься вместе с пищей.

Распределение

После внутривенного введения, объем распределения отдельных компонентов эмтрицитабина и тенофовира, примерно составил 1400 мл/кг и 800 мл/кг, соответственно. После перорального приема, эмтрицитабин и тенофовир дизопроксил fumarат, эмтрицитабин и тенофовир широко распределяются в организме. *In vitro* связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека составлял < 4% и не зависел от концентрации в диапазоне от 0.02 до 200 мкг/мл.

In vitro связывание рилпивирин с белками плазмы составляет примерно 99.7%, в основном за счет связи с альбуминами. *In vitro* связывание

тенофовира с белками плазмы и сыворотки крови было менее 0.7% и 7.2% соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира от 0.01 до 25 мкг/мл.

Метаболизм

Эмтрицитабин подвергается неполному метаболизму в организме. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиоловой группы с образованием 3'-сульфоксидных диастереомеров (примерно 9% от дозы) и конъюгирование с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О-глюкуронида (примерно 4% от дозы). *In vitro* эксперименты показывают, что рилпивирин гидрохлорид подвергается в основном окислительному метаболизму, опосредованному ферментной системой изофермента цитохрома P450 (CYP3A). *In vitro* исследования продемонстрировали, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами изоферментов CYP450. Ни эмтрицитабин, ни тенофовир не ингибируют *in vitro* лекарственный метаболизм, опосредованный любым из основных изоферментов CYP450, участвующих в биотрансформации. Кроме этого, эмтрицитабин не ингибирует уридин-5-дифосфоглюкуронил трансферазу (фермент, ответственный за глюкуронизацию).

Выведение

Эмтрицитабин в основном экскретируется почками с полным восстановлением дозы в моче (примерно 86%) и через кишечник (примерно 14%). 13% от дозы эмтрицитабина было обнаружено в моче в виде трех метаболитов. Системный клиренс эмтрицитабина в среднем был равен 307 мл/мин. Период полувыведения после перорального применения эмтрицитабина составляет примерно 10 часов.

Конечный период полувыведения рилпивирин составляет примерно 45 часов. После применения однократной пероральной дозы ¹⁴C-рилпивирин, радиоактивные дозы были обнаружены в кале и моче в среднем в 85% и 6.1%, соответственно. В кале неизмененный рилпивирин составлял в среднем 25% от принятой дозы. В моче были выявлены лишь незначительные концентрации рилпивирин (< 1% от дозы).

Тенофовир в основном экскретируется почками, как в результате фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта (транспортёр органических анионов человека 1 [hOAT1]). Примерно 70–80% от принятой дозы экскретируется в неизмененном виде с мочой после внутривенного введения. Кажущийся клиренс тенофовира составлял в среднем примерно 307 мл/мин. Почечный клиренс должен составлять примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира. После перорального приема, период полувыведения тенофовира составляет в среднем от 12 до 18 часов.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Популяционный фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов (только 2 пациента в возрасте 65 лет и

старше) показал, что фармакокинетика рилпивирина остается сопоставимой для всех возрастных групп (от 18 до 78 лет).

Пол

Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира схожа у мужчин и женщин. Не отмечалось клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах рилпивирина у мужчин и женщин.

Раса

Не отмечалось клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах у пациентов с различным этническим происхождением.

Дети

Фармакокинетика рилпивирина у детей в возрасте от 12 до 18 лет, принимающих рилпивирин 1 раз в сутки в дозе 25 мг, была сопоставима с таковой у взрослых пациентов, принимающих 25 мг рилпивирина 1 раз в сутки. Масса тела не оказывала влияния на фармакокинетику рилпивирина у детей, что также наблюдалось и у взрослых пациентов. Фармакокинетические параметры рилпивирина у детей в возрасте менее 12 лет в настоящее время изучаются.

В целом, фармакокинетические параметры эмтрицитабина у новорожденных, детей и подростков (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) схожи с теми, что наблюдаются у взрослых. Концентрация тенофовира после однократного приема внутрь в дозе 300 мг у детей в возрасте от 12 до 18 лет сопоставима с таковой у взрослых, получающих тенофовир 1 раз в сутки в дозе 300 мг.

Нарушение функции почек

Ограниченные данные клинических исследований подтверждают возможность приема препарата Комплера один раз в день пациентами с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50–80 мл/мин). Однако у пациентов с нарушением функции почек легкой степени не проводилось долгосрочной оценки безопасности отдельных компонентов препарата, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата. Поэтому препарат Комплера должен использоваться у таких пациентов только в том случае, если потенциальная польза от лечения превосходит возможный риск.

Препарат Комплера не рекомендуется пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин). Данной группе пациентов необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира, что не осуществимо при использовании комбинированного препарата.

Фармакокинетические параметры определялись в основном после применения однократных доз эмтрицитабина 200 мг или тенофовира дизопроксила 245 мг ВИЧ неинфицированными пациентами с нарушениями функции почек различной степени тяжести. Степень тяжести нарушения функции почек определялась в соответствии с исходным клиренсом креатинина (CrCl) (где нормальная функция почек при CrCl > 80 мл/мин; нарушение функции почек легкой степени при CrCl = 50–79

мл/мин; нарушение функции почек средней степени при CrCl = 30–49 мл/мин и нарушение функции почек тяжелой степени при CrCl = 10–29 мл/мин).

Средняя экспозиция (% CV) эмтрицитабина повышалась с 12 (25%) мкг×ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 20 (6%) мкг×ч/мл, 25 (23%) мкг×ч/мл и 34 (6%) мкг×ч/мл у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

Средняя экспозиция (%CV) тенофовира повышалась с 2185 (12%) мкг×ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 3064 (30%) нг×ч/мл, 6009 (42%) нг×ч/мл и 15985 (45%) нг×ч/мл у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым требовался гемодиализ, экспозиция между диализными сессиями устойчиво повышалась в течение 72 часов до 53 мкг×ч/мл (19%) у эмтрицитабина, и в течение 48 часов до 42857 нг×ч/мл (29%) у тенофовира.

Небольшое клиническое исследование было проведено с целью оценки безопасности, противовирусной активности и фармакокинетики тенофовира дизопроксил фумарата в сочетании с эмтрицитабином у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции почек. Подгруппа пациентов с исходным клиренсом креатинина от 50 до 60 мл / мин, получающих препарат один раз в день, показала увеличение экспозиции тенофовира в 2-4 раза и ухудшение функции почек.

Фармакокинетика рилпивирин не изучалась у пациентов с нарушением функции почек. Экскреция рилпивирин почками незначительна. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой или терминальной стадией, концентрация препарата в плазме может повышаться из-за вторичного изменения абсорбции, распределения и/или метаболизма вследствие нарушения функции почек. Поскольку рилпивирин имеет высокий уровень связывания с белками плазмы, маловероятно, что он будет в значительной степени выводиться из организма при гемодиализе или при перитонеальном диализе.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением функции печени средней степени не требуется коррекция дозы препарата Комплера, но его следует с осторожностью назначать этой группе пациентов. Препарат Комплера не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью). Поэтому его не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась у пациентов с различной степенью нарушения функции печени.

Рилпивирин гидрохлорид метаболизируется и элиминируется в основном печенью.

Уровень воздействия многократных доз рилпивирин был на 47% выше у

пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с соответствующими контрольными группами и на 5% выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с соответствующими контрольными группами. Применение рилпивирин не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Однако нельзя исключить, что воздействие фармакологически активного, не связанного рилпивирин значительно повышается при нарушении функции печени средней степени.

Однократная доза тенофовира дизопроксила 245 мг применялась у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной степенью нарушения функции печени, определявшейся в соответствии со шкалой Чайлд-Пью. Фармакокинетические параметры тенофовира существенно не изменялись у пациентов с нарушением функции печени, указывая на отсутствие необходимости коррекции дозы у этих пациентов. Средние значения (%CV) C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составили 223 (34.8%) нг/мл и 2050 (50.8%) нг×ч/мл, соответственно, у пациентов с нормальной функцией печени, в сравнении с 289 (46.0%) нг/мл и 2310 (43.5 %) нг×ч/мл у пациентов с нарушением функции печени средней степени и 305 (24.8 %) нг×ч /мл и 2740 (44.0 %) нг×ч/мл у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Сопутствующая инфекция гепатита В и/или гепатита С

В целом, фармакокинетические параметры эмтрицитабина у пациентов с гепатитом В были похожи с теми, что наблюдались у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа сопутствующая инфекция, вызванная вирусом гепатита В и/или С, не оказывает значимого влияния на уровень воздействия рилпивирин.

Переход с режима, основанного на эфавирензе

Данные по эффективности из исследования GS-US-264-0111 показывают, что короткий период низкой экспозиции рилпивирин не влияет на противовирусную эффективность препарата Комплера. Из-за снижения плазменных уровней эфавиренза, индуктивный эффект уменьшается и концентрация рилпивирин нормализуется. Во время снижения плазменных уровней эфавиренза и повышения уровня рилпивирин плазме после перехода, ни один из пациентов одновременно не имел уровни эфавиренза или рилпивирин ниже соответствующих уровней IC_{90} . Коррекции дозы не требуется после перехода с режима, основанного на эфавирензе.

Беременность и послеродовой период

Воздействие общего рилпивирин после приема рилпивирин 25 мг один раз в день в рамках антиретровирусной терапии было ниже во время беременности (аналогично для 2-го и 3-го триместров) по сравнению с послеродовым периодом. Снижение фармакокинетических параметров несвязанного (т.е. активного) рилпивирин во время беременности по

сравнению с послеродовым было менее выраженным, чем для общего рилпивирин.

У женщин, получавших рилпивирин 25 мг один раз в день во 2-м триместре беременности, средние внутриндивидуальные значения для общих значений рилпивирин C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} были соответственно 21%, 29% и 35% ниже по сравнению с послеродовым периодом; в течение 3-го триместра беременности значения C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} были соответственно на 20, 31 и 42% ниже по сравнению с послеродовым периодом.

Фармакодинамика

Комплера – это комбинированный препарат с фиксированной дозой рилпивирин, тенофовира, эмтрицитабина.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эмтрицитабин является нуклеозидным аналогом цитидина. Тенофовира дизопроксила фумарат преобразуется *in vivo* в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир, обладают специфической активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вируса гепатита В.

Рилпивирин представляет собой диарилпиримидиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Активность рилпивирин опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются клеточными ферментами с образованием эмтрицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата, соответственно. Исследования *in vitro* показали, что как эмтрицитабин, так и тенофовир, могут полностью фосфорилироваться при одновременном нахождении в клетке. Эмтрицитабина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК.

Как эмтрицитабина трифосфат, так и тенофовира дифосфат являются слабыми ингибиторами ДНК-полимеразы млекопитающих. *In vitro* и *in vivo* данных об их токсичности в отношении митохондрий не имеется. Рилпивирин не ингибирует клеточную α и β ДНК-полимеразу человека и митохондриальную γ ДНК-полимеразу.

Противовирусная активность *in vitro*

Комбинация эмтрицитабина, рилпивирин и тенофовира проявляет синергичную противовирусную активность в клеточной культуре.

Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на линии лимфобластоидных клеток, линии клеток MAGI-CCR5 и на мононуклеарных клетках периферической крови. 50% эффективной концентрации (EC_{50}) эмтрицитабина были в диапазоне от 0.0013 до 0.64 мкмоль.

Эмтрицитабин проявляет противовирусную активность в клеточной культуре в отношении подтипов А, В, С, D, E, F, и G ВИЧ-1 (диапазон

значений EC_{50} от 0.007 до 0,075 мкмоль), а также специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 (диапазон значений EC_{50} от 0.007 до 1.5 мкмоль).

В исследованиях комбинации эмтрицитабина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) (делавирдин, эфавиренз, невирапин и рилпивирин) и ингибиторами протеазы (ИП) (ампренавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир) наблюдался аддитивный или синергический эффект.

Рилпивирин проявляет активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа на остро инфицированной Т-клеточной линии с медианой значения EC_{50} ВИЧ-1/ПВ 0.73 нмоль (0.27 нг/мл). Хотя *in vitro* рилпивирин демонстрировал ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 со значениями EC_{50} в диапазоне от 2.510 до 10.830 нмоль (от 920 до 3970 нг/мл), в виду отсутствия клинических данных не рекомендуется лечение инфекции ВИЧ-2 рилпивирин гидрохлоридом.

Рилпивирин также демонстрировал противовирусную активность в отношении широкого спектра первичных изолятов штаммов ВИЧ-1 группы М (подтип А, В, С, D, F, G, H) со значениями EC_{50} в диапазоне от 0.07 до 1.01 нмоль (от 0.03 до 0.37 нг/мл) и первичных изолятов группы О со значениями EC_{50} в диапазоне от 2.88 до 8.45 нмоль (от 1.06 до 3.10 нг/мл).

Противовирусная активность тенофовира в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на лимфобластоидных клеточных линиях, в основном на моноцитах/макрофагах и на лимфоцитах периферической крови. Значения EC_{50} тенофовира были в диапазоне от 0.04 до 8.5 мкмоль.

Тенофовир демонстрировал противовирусную активность в клеточной культуре в отношении подтипов А, В, С, D, E, F, G и О ВИЧ-1 (диапазон значений EC_{50} от 0.5 до 2.2 мкмоль), а также специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 (диапазон значений EC_{50} от 1.6 мкмоль до 5.5 мкмоль).

В исследованиях комбинации тенофовира с НИОТ (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин), ННИОТ (делавирдин, эфавиренз, невирапин и рилпивирин) и ИП (ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир) наблюдался аддитивный или синергический эффект.

Резистентность

Учитывая все имеющиеся *in vitro* данные и данные, полученные у пациентов ранее не получавших лечение, следующие мутации, связанные с резистентностью ВИЧ-1 обратной транскриптазы, если они присутствуют до начала лечения, могут повлиять на активность препарата Комплера: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L,

Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L и сочетание L100I и K103N.

Отрицательное влияние на ННИОТ мутации, кроме тех, которые перечислены выше (например мутации K103N или L100I как отдельные мутации) не может быть исключено, так как не изучалось *in vivo* у достаточного количества пациентов.

Как и при применении других антиретровирусных лекарственных средств, испытания резистентности и/или исторические данные резистентности должны использоваться для назначения препарата Комплера.

Клеточная культура

Резистентность к эмтрицитабину или тенофовиру наблюдалась *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1 инфицированных пациентов вследствие замещения в кодонах M184V или M184I обратной транскриптазы (ОТ) для эмтрицитабина или в кодоне K65R обратной транскриптазы для тенофовира. Кроме того, замещение в кодоне K70E обратной транскриптазы ВИЧ-1 вызывает незначительное понижение чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, тенофовиру и ламивудину. Других механизмов развития резистентности к эмтрицитабину или тенофовиру выявлено не было. Эмтрицитабин-резистентные вирусы с мутацией M184V/I демонстрировали перекрестную резистентность к ламивудину, но оставались чувствительными к диданозину, ставудину, тенофовиру, залцитабину и зидовудину.

Мутация в кодоне K65R также может быть связана с резистентностью к абакавиру или диданозину и приводить к снижению чувствительности к этим препаратам, а также к ламивудину, эмтрицитабину, и тенофовиру. Тенофовира дизопроксила фумарат не должен применяться у пациентов с K65R мутацией ВИЧ-1. ВИЧ-1 с мутациями в кодонах K65R, M184V и K65R+M184V остается полностью чувствительным к рилпивирину.

Резистентные к рилпивирину и к ННИОТ штаммы выделялись на клеточных культурах из диких типов ВИЧ-1 различной природы и подтипов. Наиболее часто наблюдались следующие связанные с резистентностью мутации, L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Для анализа резистентности, использовано более широкое определение вирусологической неудачи, чем при первичном анализе эффективности. В 96 недельном объединенном анализе резистентности среди пациентов, получающих рилпивирин в сочетании с эмтрицитабином / тенофовиром дизопроксил фумаратом, больший риск вирусологической неудачи у пациентов в группе рилпивирин наблюдался в течение первых 48 недель исследования (11.5% в группе рилпивирин и 4.2% в группе эфавиренза), тогда как низкие уровни вирусологической неудачи, схожие между группами лечения, наблюдались с 48 до 96 недели анализа (15 пациентов или 2.7% в группе рилпивирин и 14 пациентов или 2.6% в группе

эфафиренза). Из вирусологических неудач 5/15 (рилпивирин) и 5/14 (эфафиренз) наблюдались у пациентов с базовой вирусной нагрузкой ≤ 100000 копий / мл.

Перекрестная резистентность

При развитии устойчивости ВИЧ-1 к рилпивирину не отмечается развития перекрестной устойчивости к эмтрицитабину и тенофовиру, и наоборот.

Резистентность на клеточной культуре

Эмтрицитабин: резистентные к эмтрицитабину штаммы с замещением в кодоне M184V/I, демонстрировали перекрестную резистентность к ламивудину, но оставались чувствительными к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину.

Штаммы вирусов с замещениями, обуславливающими снижение чувствительности к ставудину, и с мутациями резистентности к аналогам зидовудина-тимидина (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) или диданозина (L74V), оставались чувствительными к эмтрицитабину. ВИЧ-1, содержащие замещение K103N или другие замещения, связанные с резистентностью к рилпивирину и другим ННИОТ, оставались чувствительными к эмтрицитабину.

Рилпивирин гидрохлорид: в группе из 67 рекомбинантных лабораторных штаммов ВИЧ-1 с мутацией резистентности к ННИОТ в одном кодоне ОТ, включая наиболее распространенные K103N и Y181C мутации, рилпивирин демонстрировал противовирусную активность в отношении 64 (96%) из этих штаммов. Мутациями резистентности в одном кодоне, связанными с потерей чувствительности к рилпивирину, были: K101P и Y181V/I. Замещение K103N не привело к снижению восприимчивости к рилпивирину, но сочетание K103N и L100I привело к 7-кратному снижению чувствительности к рилпивирину. В другом исследовании, замещение Y188L привело к снижению восприимчивости к рилпивирину в 9 раз среди клинических изолятов и в 6 раз среди сайт-специфических мутантов.

Тенофовира дизопроксила фумарат: мутации в кодонах K65R и K70E вызывают снижение чувствительности к абакавиру, диданозину, ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру, при сохранении чувствительности к зидовудину.

У пациентов с тремя и более мутациями резистентности ВИЧ-1 к аналогам зидовудина-тимидина, включая M41L или L210W, отмечалось снижение уровня ответной реакции на тенофовира дизопроксила фумарат.

Вирусологический ответ на тенофовира дизопроксила фумарат не был снижен у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией и с мутацией M184V, связанной с резистентностью к абакавиру/эмтрицитабину/ламивудину.

Пациенты с мутациями K103N и Y181C, или с замещениями, связанными с резистентностью к рилпивирину и ННИОТ, были чувствительны к тенофовиру.

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Результаты резистентности, в том числе перекрестной резистентности к другим ННИОТ, у пациентов, получающих рилпивирин гидрохлорид в сочетании с эмтрицитабином / тенофовиром дизопроксил фумаратом в III фазе исследования (совокупные данные из C209 и C215) и вирусологической неудачей, показаны в таблице 1 ниже.

Таблица 1: Результаты фенотипической и перекрестной резистентности на 96 неделе исследований C209 и C215 (совокупные данные) у пациентов, получающих рилпивирин гидрохлорид в сочетании с эмтрицитабином / тенофовиром дизопроксила фумаратом (на основе анализа резистентности)

	У пациентов с фенотипическими данными (n = 66)	У пациентов с БВН ¹ ≤ 100000 копий / мл (n = 22)	У пациентов с БВН ¹ > 100000 копий / мл (n = 44)
Резистентность к рилпивирину ²	31/66	4/22	27/44
Перекрестная резистентность ³ к			
этравирину	28/31	3/4	25/27
эфавирензу	27/31	3/4	24/27
невирапину	13/31	1/4	12/27
Резистентность к эмтрицитабину/ ламивудину (M184I / V)	40/66	9/22	31/44
Резистентность к тенофовиру (K65R)	2/66	0/22	2/44

¹ БВН = базовая вирусная нагрузка.

² Фенотипическая резистентность к рилпивирину (> 3.7 раза изменение по сравнению с контролем).

³ Фенотипическая резистентность (анализа “Antivirogram”).

ВИЧ-1-инфицированные пациенты с подавленной вирусологической активностью

У 4 из 469 пациентов, которые переведены от усиленного ритонавиром ингибитора протеазы к препарату Комплера, наблюдалось уменьшение восприимчивости ВИЧ-1, по меньшей мере к одному компоненту препарата Комплера через 48 недель. *De Novo* резистентность к эмтрицитабину/ламивудину был замечен в 4 случаях, а также к рилпивирину в 2 случаях, с последующей перекрестной устойчивостью к эфавирензу (2/2), невирапину (2/2) и этравирину (1/2).

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние рилпивирин гидрохлорида при рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день на длительность интервала QTcF оценивалась в рандомизированном плацебо и активно контролируемом (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) перекрестном исследовании у 60 здоровых взрослых с 13 измерениями в течение более 24 часов в равновесном состоянии. При приеме рилпивирин гидрохлорида в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день, клинически значимого воздействия на интервал QTc не отмечалось.

При изучении применения рилпивирин гидрохлорида в дозах, превышающих терапевтические (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день), максимальное среднее и согласованное во времени (верхняя граница

доверительного интервала 95%) различие в значениях интервала QTcF между изучаемым препаратом и плацебо и после коррекции значений составило 10.7 (15.3) и 23.3 (28.4) мс соответственно. На фоне равновесного состояния прием препарата в дозах 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день привел к повышению среднего значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) примерно в 2.6 или 6.7 раз соответственно, по сравнению со средним значением C_{max} , которое отмечалось на фоне равновесного состояния при приеме рилпивирин гидрохлорида в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки.

Клинический опыт

ВИЧ-1-инфицированные пациенты, ранее не получавшие лечение

Доказательство эффективности препарата Комплера основано на анализе данных.

Таблица 2: Демографические и исходные характеристики ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию на 96 неделе в исследованиях C209 и C215 (объединенные данные для пациентов, получающих рилпивирин гидрохлорид или эфавиренз в сочетании с эмтрицитабином/тенофовиром дизопроксила фумаратом)

	Рилпивирин + Эмтрицитабин / Тенофовира дизопроксила фумарат n = 550	Эфавиренз + Эмтрицитабин / Тенофовира дизопроксила фумарат n = 546
Демографические характеристики		
Средний возраст (диапазон), годы	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Пол		
Мужской	78%	79%
Женский	22%	21%
Раса		
Европеоиды	64%	61%
Негроиды / Афроамериканцы	25%	23%
Азиаты	10%	13%
Другая	1%	1%
Не разрешается уточнять в соответствие с местными правилами	1%	1%
Исходные характеристики заболевания		
Медиана исходного уровня РНК ВИЧ-1 в плазме (диапазон), \log_{10} копий / мл	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
Медиана исходного уровня CD4 + количество клеток (диапазон), $\times 10^6$ клеток/л	247 (1-888)	261 (1-857)
Процент пациентов с ко- инфекцией гепатита В / С	7.7%	8.1%

Анализ подгруппы вирусологического ответа (<50 РНК ВИЧ-1 копий / мл), проведенного на 48 неделе и 96 неделе, и вирусологической неудачи по базовой вирусной нагрузке (объединенные данные из двух клинических

исследований III фазы C209 и C215, для пациентов, получавших основной режим, включавший эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат) представлена в таблице 3. Скорость ответа (подтвержденная неопределяемая вирусная нагрузка <50 РНК ВИЧ-1 копий / мл) на 96 неделе была сопоставима между группами рилпивирин и эфавиренза. Частота развития вирусологической неудачи на 96 неделе была выше в группе рилпивирин, чем в группе эфавиренза; однако, большинство вирусологическим неудач произошло в течение первых 48 недель лечения. Количество пациентов, исключенных из исследования из-за неблагоприятных явлений на 96 неделе было выше в группе эфавиренза, чем в группе рилпивирин.

Таблица 3: Вирусологические результаты рандомизированного лечения из исследований C209 и C215 (объединенные данные пациентов, получавших рилпивирин гидрохлорид или эфавиренз в сочетании с эмтрицитабином/тенофовиром дизопроксил фумаратом) на 48 (первичной) и 96 неделях

	Рилпивирин + эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат n = 550	Эфавиренз + эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат n = 546	Рилпивирин + эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат n = 550	Эфавиренз + эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат n = 546
	48 неделя		96 неделя	
Общий ответ (РНК ВИЧ-1 <50 копий / 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)
По базовой вирусной нагрузке (копий / 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)
По базовому количеству CD4 (x 10⁶ клеток/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)
Отсутствие ответа				
Вирусологической неудачи (все пациенты)	9.5% (52/550)	4.2% (23/546)	11.5% (63/550) ^c	5.1% (28/546) ^d
По базовой вирусной нагрузке (копий / 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)
Смерть	0	0.2% (1/546)	0	0.7% (4/546)
Прекращено из-за неблагоприятных явлений (НЯ)	2.2% (12/550)	7.1% (39/546)	3.6% (20/550)	8.1% (44/546)
Прекращено по причинам, не	4.9% (27/550)	6.0% (33/546)	8% (44/550)	8.8% (48/546)

связанным с НЯ ^c				
-----------------------------	--	--	--	--

n = общее количество пациентов в группе лечения.

^aИТТ TLOVR = Время к потере вирусологического ответа в группе ИТТ.

^b Разница в скорости реакции составляет 1% (95% доверительный интервал -3% до 6%), используя нормальное приближение.

^c 17 новых вирусологических неудач было выявлено между 48 недель первичного анализа и 96 недель (6 пациентов с базовой вирусной нагрузкой ≤ 100000 копий / мл и 11 пациентов с базовой вирусной нагрузкой > 100000 копий / мл). Проведены реклассификации в первичном анализе 48 недели с наиболее распространенными из которых являлись реклассификации вирусологической неудачи, которые привели к прекращению исследования по причинам, не связанным с НЯ.

^d 10 новых вирусологических неудач было выявлено между 48 недель первичного анализа и 96 недель (3 пациента с базовой вирусной нагрузкой ≤ 100000 копий / мл и 7 пациентов с базовой вирусной нагрузкой > 100000 копий / мл). Проведены реклассификации в первичном анализе 48 недели с наиболее распространенными из которых являлись реклассификации вирусологической неудачи, которые привели прекращению исследования по причинам, не связанным с НЯ.

^e например, потеряны для последующего наблюдения, отозвали согласие.

Эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат + рилпивирин гидрохлорид оказались не хуже в достижении РНК ВИЧ-1 < 50 копий / мл по сравнению с эмтрицитабином / тенофовиром дизопроксидом фумаратом + эфавиренз.

На 96 неделе средние изменения в количестве CD4 от исходного уровня составили $+226 \times 10^6$ клеток/л и $222 + \times 10^6$ клеток/л для групп рилпивирин и эфавиренза, соответственно, среди пациентов, получавших основной режим, включавший эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат.

Новых примеров перекрестной резистентности на 96 неделе по сравнению с 48-й неделей не выявлено. Результат резистентности для пациентов с протоколом определения вирусологической неудачи и фенотипической резистентности на 96 неделе приведен в таблице 4:

Таблица 4: Результаты фенотипической резистентности из исследований C209 и C215 (объединенные данные пациентов, получавших рилпивирин гидрохлорид или эфавиренз в сочетании с эмтрицитабином / тенофовиром дизопроксидом фумаратом) на 96 неделе (на основе анализа резистентности)

	Рилпивирин + эмтрицитабин / тенофовира дизопроксила фумарат n = 550	Эфавиренз + эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат n = 546
Резистентность к эмтрицитабину/ламивудину	7.3% (40/550)	0.9% (5/546)
Резистентность к рилпивирину	5.6% (31/550)	0
Резистентность к эфавирензу	5.1% (28/550)	2.2% (12/546)

У пациентов, не отвечающих на терапию препаратом Комплера и резистентностью к препарату Комплера развилась перекрестная резистентность к другим утвержденным ННИОТ (этравирин, эфавиренз, невирапин).

ВИЧ-1-инфицированные пациенты с подавленной вирусологической активностью

Исследование GS-US-264-0106: Эффективность и безопасность перехода от ингибитора протеазы, усиленного ритонавиром в сочетании с двух НИОТ на препарат Комплера STR была оценена в рандомизированном открытом исследовании у ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов с подавленной вирусологической активностью. Пациенты должны были проходить первый или второй курс антиретровирусной терапии, без вирусологической неудачи и резистентности в анамнезе к любому из трех компонентов препарата Комплера, и стабильным подавлением вирусологической активности (ВИЧ -1 РНК <50 копий / мл) в течение по крайней мере 6 месяцев до скрининга. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2: 1 в группу, сразу переведенную на препарат Комплера (группа препарата Комплера, n = 317), или группу, продолжавшую получать базовую антиретровирусную терапию в течение 24 недель (группа SBR, n = 159) с последующей заменой на препарат Комплера на дополнительные 24 недели (группа с задержкой перехода, n = 152). Средний возраст пациентов был 42 года (диапазон 19-73), 88% были мужчины, 77% являлись европеоидами, 17% негроиды, и 17% латиноамериканцы. Средний исходный уровень клеток CD4 составил 584×10^6 клеток/л (диапазон 42- 1484). Рандомизация была разделена на основные режимы с применением тенофовира дизопроксила фумарата и/или лопинавира/ритонавира.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство представлять результаты исследований препарата Комплера при лечении ВИЧ-1 в одной или нескольких подмножествах педиатрической популяции.

Беременность

Рилпивирин (взят как Комплера у 16 из 19 пациентов и другой фоновой режим у 3 из 19 пациентов) оценивали в клиническом исследовании TMC114HIV3015 у беременных женщин во втором и третьем триместрах и в послеродовой период. Фармакокинетические данные показывают, что общее воздействие (AUC) рилпивирином в составе антиретровирусного режима было примерно на 30% ниже во время беременности по сравнению с послеродовым периодом (6-12 недель). Вирусологический ответ обычно сохранялся на протяжении всего исследования: из 12 испытуемых, закончивших исследование, 10 субъектов были подавлены в конце исследования; у других 2 субъектов увеличение вирусной нагрузки наблюдалось только после родов, по крайней мере, у одного субъекта из-за подозрения на субоптимальную приверженность. Передача от матери к ребенку не происходила у всех 10 младенцев, рожденных от матерей, завершивших исследование, и для которых был доступен ВИЧ-статус. Рилпивирин хорошо переносился во время беременности и после родов. Не

было никаких новых данных о безопасности, по сравнению с известным профилем безопасности рилпивирин у ВИЧ-инфицированных взрослых.

Показания к применению

Препарат Комплера показан для лечения вируса иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) у взрослых пациентов и у детей в возрасте от 12 до 18 лет без наличия мутаций, связанных с устойчивостью к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), тенофовиру или эмтрицитабину, и для лечения пациентов имеющих показатели вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 $\leq 100\ 000$ копий/мл.

При использовании препарата Комплера следует руководствоваться результатами генотипического анализа/анамнеза на резистентность.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Комплера должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Взрослые и дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 35 кг
Рекомендуемая доза препарата – одна таблетка, внутрь один раз в сутки **во время еды**. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать, разламывать или делить, поскольку это может повлиять на всасывание препарата.

В случае если требуется отмена или изменение дозы одного из компонентов препарата Комплера, следует применять другие имеющиеся на рынке отдельные лекарственные формы эмтрицитабина, рилпивирин гидрохлорида и тенофовира дизопроксила фумарата (см. инструкции по применению этих препаратов).

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования препарата. Если опоздание в приеме препарата составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая таблетка принимается в обычное время.

Если у пациента возникла рвота в течение 4 часов после приема препарата Комплера, вместе с пищей должна быть принята еще одна таблетка препарата Комплера. Если у пациента возникла рвота более чем через 4 часа после приема препарата Комплера, нет необходимости в приеме еще одной таблетки препарата Комплера до времени получения следующей плановой дозы препарата.

Коррекция дозы

В случае необходимости совместного применения препарата Комплера и рифабутин рекомендуется дополнительно принимать 25 мг рилпивирин в день в течение всего периода совместного применения с рифабутином.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата Комплера не изучалось у пациентов старше 65 лет. Препарат Комплера должен применяться с осторожностью у пожилых

пациентов.

Нарушение функции почек

Лечение препаратом Комплера вызывало небольшое повышение средней концентрации креатинина в крови на ранних этапах терапии. Данный параметр оставался стабильным с течением времени и не считается клинически значимым.

Ограниченные данные клинических исследований подтверждают режим дозирования препарата Комплера один раз в день у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50–80 мл/мин). Однако у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени не проводилось оценки безопасности отдельных компонентов препарата (эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата). Поэтому препарат Комплера должен применяться у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени только в том случае, если потенциальная польза от лечения превосходит возможный риск.

Препарат Комплера не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин), поскольку таким пациентам необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, что невозможно осуществить при использовании комбинированного препарата.

Нарушение функции печени

Имеется ограниченная информация относительно применения препарата Комплера у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени не требуется коррекция дозы препарата Комплера. Тем не менее, препарат Комплера следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени.

Препарат Комплера не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Поэтому не рекомендуется применение препарата у этой группы пациентов.

В случае отмены препарата у пациентов с ВИЧ-инфекцией и с сопутствующим гепатитом В, состояние пациентов должно тщательно контролироваться на предмет выявления признаков обострения гепатита.

Дети (в возрасте менее 12 лет)

Безопасность и эффективность препарата Комплера у детей в возрасте 12 лет и у детей с массой тела менее 35 кг не установлены.

Беременность

Снижение экспозиции рилпивирин (одного из активных веществ препарата Комплера) наблюдалось во время беременности, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать. В качестве альтернативы возможен переход на другую схему антиретровирусной терапии (АРВТ).

Побочные действия

Профиль безопасности

Комбинация эмтрицитабина, рилпивирина и тенофовира дизопроксила фумарата в качестве компонентов препарата была изучена у пациентов, ранее не получавших лечения (III фаза исследований C209 и C215). Режим приема однократной дозы (STR), препарата Комплера был изучен у пациентов с подавленной вирусологической активностью, перешедших с режима применения ингибитора протеазы, усиленного ритонавиром (III фаза исследования GS-CША-264-0106) или эфавирензом/ эмтрицитабином / тенофовиром дизопроксила фумаратом (IIb фаза исследования GS-CША-264-0111). У пациентов, ранее не получавших лечения, наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями, возможно или вероятно связанными с рилпивирин гидрохлоридом и эмтрицитабином/тенофовир дизопроксила фумаратом, являлись тошнота (9%), головокружение (8%), патологические сновидения (8%), головная боль (6 %), диарея (5%) и бессонница (5%) (сводные данные из III фазы клинических исследований C209 и C215, раздел «Фармакодинамика»). У пациентов с подавленной вирусологической активностью, переведенные на препарат Комплера, наиболее часто сообщались побочные реакции, возможно или вероятно связанные с препаратом Комплера: усталость (3%), диарея (3%), тошнота (2%) и бессонница (2%) (48 недельные данные III фазы исследования GS-CША-264-0106). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата в этих исследованиях согласуется с предыдущим опытом, полученным с этими веществами, когда каждое вещество вводили с другими антиретровирусными препаратами.

У пациентов, получающих тенофовира дизопроксила фумарат, сообщались редкие реакции почечной недостаточности, нарушении функции почек и нечастые случаи проксимальной почечной тубулопатии (в том числе синдром Фанкони), иногда ведущий к патологии костной ткани (изредка способствовавшим развитию переломов). Мониторинг функции почек рекомендуется для пациентов, получающих препарат Комплера.

Отмена препарата Комплера у ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующим гепатитом В может сопровождаться тяжелым обострением гепатита.

Табличный перечень побочных действий

Побочные реакции, возможно, связанные с лечением с компонентами препарата Комплера, полученные из клинического исследования и пострегистрационного опыта, перечислены в таблице 5. Перечисленные далее побочные действия распределены по частоте возникновения и системно-органным классам (СОК). Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения частоты возникновения.

Таблица 5: Табличный перечень побочных реакций на препарат Комплера на основе клинического исследования и пост-регистрационного опыта препарата Комплера и отдельными его компонентами

Частота	Побочная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>	
Часто:	нейтропения ¹ , снижение количества лейкоцитов ² , снижение уровня гемоглобина ² , снижение количества тромбоцитов ²
Нечасто:	анемия ^{1,4}
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>	
Часто:	аллергические реакции ¹
Нечасто:	синдром иммунной реактивации
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i>	
Очень часто:	повышение уровня общего холестерина (натошак) ² , повышение уровня холестерина ЛПНП (натошак) ² , гипофосфатемия ^{3,5}
Часто:	гипертриглицеридемия ^{1,2} , гипергликемия ¹ , снижение аппетита ²
Нечасто:	гипокалиемия ^{3,5}
Редко:	лактоацидоз ³
<i>Нарушения со стороны психики:</i>	
Очень часто:	бессонница ^{1,2}
Часто:	депрессия ² , подавленное настроение ² , нарушение сна ² , патологические сновидения ^{1,2}
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
Очень часто:	головная боль ^{1,2,3} , головокружение ^{1,2,3}
Часто:	сонливость ²
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i>	
Очень часто:	повышение уровня панкреатической амилазы ² , рвота ^{1,2,3} , диарея ^{1,3} , тошнота ^{1,2,3}
Часто:	повышение уровня амилазы, включая повышение уровня панкреатической амилазы ¹ ; повышение уровня липазы в сыворотке ^{1,2} , боль в животе ^{1,2,3} , дискомфорт в области живота ² , вздутие живота ³ , диспепсия ¹ , метеоризм ³ , сухость во рту ²
Нечасто:	панкреатит ³
<i>Гепатобилиарные нарушения:</i>	
Очень часто:	повышение уровня трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) ^{1,2,3}
Часто:	повышение уровня билирубина ^{1,2}
Редко:	стеатоз печени ³ , гепатит ³
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	
Очень часто:	сыпь ^{1,2,3}
Часто:	везикулобулезная сыпь ¹ , пустулезная сыпь ¹ , крапивница ¹ , изменение цвета кожи (усиление пигментации) ^{1,4} , макулопапулезная сыпь ¹ , зуд ¹
Нечасто:	ангионевротический отек ^{1,3,6} , серьезные кожные реакции с системными симптомами ⁷
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i>	
Очень часто:	повышение уровня креатинкиназы ¹
Нечасто:	рабдомиолиз ^{3,5} , мышечная слабость ^{3,5}
Редко:	остеомалация (проявляющаяся в виде костной боли и иногда способствующая развитию переломов) ^{3,5,8} , миопатия ^{3,5}

<i>Нарушение функции почек и мочевыводящих путей:</i>	
Нечасто:	проксимальная тубулопатия, включая синдром Фанкони ³ , повышение уровня креатинина ³ , протеинурия ³
Редко:	почечная недостаточность (острая и хроническая) ³ , острый канальцевый некроз ³ , нефрит (включая острый интерстициальный нефрит) ^{3,8} , нефрогенный несахарный диабет ³
<i>Системные нарушения и осложнения в месте введения:</i>	
Очень часто:	астения ^{1,3}
Часто:	боль ¹ , усталость ²

¹побочная реакция на эмтрицитабин

²побочная реакция на рилпивирин гидрохлорид

³побочная реакция относится к тенофовира дизопроксила фумарату

⁴при применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (повышенная пигментация) очень часто

⁵эта побочная реакция может возникнуть как осложнение проксимальной тубулопатии. В отсутствие данного состояния она не считается связанной с применением тенофовира дизопроксила фумарата

⁶ Данная редкая побочная реакция на тенофовира дизопроксила фумарат. Также была выявлена как побочная реакция на эмтрицитабин при постмаркетинговом наблюдении, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных взрослых или детей. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию эмтрицитабина в клинических исследованиях (n=1563).

⁷ Данная побочная реакция была выявлена при постмаркетинговом наблюдении, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях Комплера. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию препарата Комплера и его компонентов в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях (n=1261).

⁸Данная побочная реакция была выявлена при постмаркетинговом наблюдении, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата и в программе расширенного доступа. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию тенофовира дизопроксила фумарата в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях (n=7319).

Отклонения лабораторных показателей

Липиды: На 96 неделе III фазы объединенных исследований C209 и C215 у пациентов, ранее не получавших лечения, среднее изменение уровня общего холестерина от исходного в группе рилпивирин (натошак) составило 5 мг/дл, холестерина ЛПВП (натошак) 4 мг/дл, холестерина ЛПНП (натошак) 1 мг/дл, и триглицеридов (натошак) -7 мг/дл. На 48 неделе III фазы исследования GS-US-264-0106 у пациентов с подавленной вирусологической активностью, переключившихся на препарат Комплера с ингибитора протеазы, усиленного ритонавиром, среднее изменение уровня общего холестерина от исходного (натошак) составило -24 мг/дл, холестерина ЛПВП (натошак) -2 мг/дл, холестерина ЛПНП (натошак) -16 мг/дл, и триглицеридов (натошак) -64 мг/дл.

Описание отдельных побочных реакций

Нарушение функции почек

Препарат Комплера может вызвать нарушения функции почек, рекомендуется мониторинг функции почек. Проксимальная почечная тубулопатия, как правило, проходит или улучшается после отмены тенофовира дизопроксила фумарата. Тем не менее, у некоторых

пациентов, клиренс креатинина восстанавливается не полностью, несмотря на отмену тенофовира дизопроксила фумарата. Пациенты с риском почечной недостаточности (например, пациенты с исходными факторами риска, ВИЧ заболеваниями или пациенты, получающие сопутствующие нефротоксичные препараты) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира дизопроксила фумарата.

Взаимодействие с диданозином

Совместное применение препарата Комплера и диданозина не рекомендуется, поскольку это приводит к 40–60% повышению системного воздействия диданозина, что может повысить риск развития связанных с диданозином нежелательных реакций. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактоацидоза, иногда со смертельным исходом.

Метаболические параметры

Вес и уровень липидов и глюкозы в крови может увеличиться во время антиретровирусной терапии.

Синдром иммунной реактивации

К началу комбинированной антиретровирусной терапии (КАРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические агенты. Зарегистрированы случаи возникновения аутоиммунных заболеваний, таких как диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) на фоне синдрома иммунной реактивации. Однако срок возникновения данных заболеваний широко варьируется; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно часто у пациентов с общепризнанными факторами риска, с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или при длительном воздействии комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этой нежелательной реакции не известна.

Серьезные кожные реакции

В пострегистрационном применении препарата Комплера зарегистрированы случаи возникновения серьезных кожных реакций с системными проявлениями, включая сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, волдыри, конъюнктивит, отек Квинке, повышение функциональных тестов печени и / или эозинофилия.

Применение у детей

Недостаточно данных по безопасности среди детей в возрасте до 12 лет. Препарат Комплера не рекомендуется к применению в этой группе пациентов.

В исследованиях применения эмтрицитабина у детей дополнительно к нежелательным явлениям, наблюдаемым у взрослых пациентов, наблюдались анемия (9.5%) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) (31.8%).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата Комплера не изучалось у пациентов старше 65 лет. У пожилых пациентов отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Тенофовира дизопроксила фумарат может привести к почечной токсичности, рекомендуется тщательный мониторинг функции почек у пациентов с нарушением функции почек, получающих препарат Комплера.

Пациенты, коинфицированные вирусом гепатита В и/или гепатита С

Профиль безопасности эмтрицитабина, рилпивирина и тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов с ко-инфекцией вируса гепатита В или С был схож с профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных ВИЧ без ко-инфекции. Тем не менее, как и ожидалось, повышение активности АЛТ и АСТ у данной группы пациентов встречались чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Обострение гепатита после отмены лечения

Следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В после отмены препарата Комплера.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ

- препарат не следует принимать вместе со следующими лекарственными препаратами в связи с вероятностью значительного снижения концентрации рилпивирина в плазме крови (вследствие индукции ферментов СYP3A или повышения кислотности желудочного сока), которое может привести к потере терапевтического эффекта препарата:

- противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин
- противомикобактериальные препараты: рифампицин, рифапентин
- ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол
- системный глюкокортикоид дексаметазон, за исключением однократной дозы
- зверобой (*Hypericum perforatum*)

Лекарственные взаимодействия

Поскольку в препарате Комплера содержится эмтрицитабин, рилпивирина гидрохлорид и тенофовира дизопроксила фумарат, все случаи лекарственного взаимодействия, выявленные с этими активными веществами, могут возникать и при применении препарата Комплера. Исследования лекарственного взаимодействия с этими активными

веществами проводились только у взрослых пациентов.

Рилпивирин метаболизируется, главным образом, с помощью изофермента P450 (CYP3A). Поэтому лекарственные препараты, индуцирующие или ингибирующие активность изофермента CYP3A, могут влиять на клиренс рилпивирин.

Препараты, противопоказанные для совместного применения

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме при одновременном применении препарата Комплера и лекарственных веществ, индуцирующих активность изоферментов CYP3A, что может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Комплера.

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме при одновременном применении препарата Комплера с ингибиторами протонной помпы (из-за повышения pH в желудке), что может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Комплера.

Препараты, не рекомендованные для совместного применения

Препарат Комплера противопоказано применять одновременно с другими препаратами, содержащими любой из его компонентов: эмтрицитабин, тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамид. Препарат Комплера не следует применять совместно с рилпивирин, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутином).

Из-за сходства с эмтрицитабином, препарат Комплера не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина, такими как ламивудин. Препарат Комплера не следует применять одновременно с адефовиром дипивоксилем.

Диданозин: одновременный прием препарата Комплера и диданозина не рекомендуется.

Лекарственные вещества, которые выводятся почками: поскольку эмтрицитабин и тенофовир в основном выводятся почками, совместное применение препарата Комплера с лекарственными веществами, снижающими функцию почек или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, цидофовир), может повысить концентрацию в сыворотке эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых препаратов.

Препарат Комплера не должен применяться одновременно с нефротоксичными лекарственными средствами, или вскоре после их отмены. К таким препаратам, наряду с другими, относятся аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2 (также называемый алдеслейкин).

Другие ННИОТ: противопоказано совместное применение препарата Комплера с другими ННИОТ.

Препараты, рекомендуемые для совместного применения с осторожностью

Ингибиторы изоферментов цитохрома P450: при совместном применении

препарата Комплера с лекарственными средствами, ингибирующими активность изофермента СУР3А, отмечалось повышение концентрации рилпивирин в плазме.

Препараты, удлиняющие интервал QT: препарат Комплера должен использоваться с осторожностью при совместном применении с лекарствами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Имеется ограниченная информация относительно возможности фармакодинамического взаимодействия между рилпивирин и лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc на электрокардиограмме. В исследовании на здоровых добровольцах, применение сверх терапевтических доз рилпивирин (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) сопровождалось удлинением интервала QTc на ЭКГ.

Субстраты Р-гликопротеина: Рилпивирин является ингибитором Р-гликопротеина *in vitro* (концентрация полумаксимального подавления (IC 50 составляет 9.2 мкм). В клинических исследованиях не выявлено существенного влияния рилпивирин на фармакокинетику дигоксина. Однако не следует исключать способность рилпивирин повышать концентрацию в плазме крови других препаратов, которые транспортируются с участием Р-гликопротеина и более чувствительны к подавлению Р-гликопротеина в кишечнике (например, дабигатрана этексилат).

Рилпивирин является ингибитором транспортер МАТЕ-2К *in vitro* (концентрация полумаксимального подавления (IC 50) составляет <2.7 нМ). Клинические последствия этого открытия в настоящее время неизвестны.

Другие виды взаимодействия

Взаимодействия между препаратом Комплера или отдельными его компонентом (компонентами) и совместно применяемыми лекарственными препаратами описываются ниже в Таблице 6 (повышение концентрации препарата показано стрелкой “↑”, снижение – “↓” и отсутствие изменения – “↔”, не применимо - “НП”).

Таблица 6: Взаимодействия между препаратом Комплера или отдельными его компонентом (компонентами) и другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C _{max} , C _{min}) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
<i>Антиретровирусные средства</i>		
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)/ нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НтИОТ)</i>		
Диданозин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременный прием

Диданозин (400мг один раз в день)/Рилпивирин ¹	Диданозин: AUC: ↑ 12% C _{min} : НП C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	препарата Комплера и диданозина не рекомендуется.
Диданозин/Тенофовира дизо-проксила фумарат	Одновременный прием тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина приводит к 40-60% увеличению системного воздействия диданозина, что может привести к повышению риска нежелательных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактатацидоза, иногда с летальным исходом. Совместное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг в день связано со значимым снижением количества CD4 клеток, возможно вследствие внутриклеточного взаимодействия, повышающего концентрацию фосфорилированного (активного) диданозина. Совместное назначение сниженной дозы диданозина 250 мг с тенофовира дизопроксила фумаратом сопровождалось сообщениями о высокой частоте вирусологической неэффективности при использовании нескольких изучаемых комбинированных лекарственных форм для лечения ВИЧ-1-инфекции.	
Ингибиторы протеазы (усиленные низкой дозой ритонавира)		
Атазанавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременный прием препарата Комплера с ингибиторами протеазы (усиленные низкой дозой ритонавира) приводит к увеличению концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование ферментов СУР3А). Коррекции дозы не требуется
Атазанавир/ Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	
Атазанавир (300 мг один раз в день)/ Ритонавир (100 мг один раз в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	Атазанавир AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Тенофовир: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Дарунавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир (800 мг один раз в день)/ Ритонавир (100 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Рилпивирин:	

	AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Дарунавир (300 мг один раз в день)/ Ритонавир (100 мг один раз в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Лопинавир/Ритонавир/Эмтрицита- бин	Взаимодействие не изучалось.	
Лопинавир (400 мг 2 раза в день) / Ритонавир (100 мг 2 раза в день) / Рилпивирин ¹ (мягкие капсулы)	Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Лопинавир (400 мг 2 раза в день) / Ритонавир (100 мг 2 раза в день) / Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг 1 раз в день)	Лопинавир/Ритонавир AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
<i>Антагонисты CCR5</i>		
Маравирок/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия. Коррекции дозы не требуется.
Маравирок/Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось	
Маравирок (300 мг 2 раза в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 м один раз в день)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Концентрация тенофовира не измерялась, взаимодействия не ожидаются	
<i>Ингибитор переноса цепи интегразой</i>		
Ралтегравир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия. Коррекции дозы не требуется.
Ралтегравир/ Рилпивирин	Ралтегравир: AUC: ↑ 9% C _{min} : ↑ 27% C _{max} : ↑ 10% Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Ралтегравир (400 мг два раза в день)/ Тенофовир дизопроксила фумарат	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
<i>Другие противовирусные препараты</i>		
Ледипасвир/Софосбувир	Ледипасвир:	Коррекции дозы не

<p>(90 мг/400 мг один раз в день/ Эмцитрабин/Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг один раз в день)</p>	<p>AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ Софосбувир: AUC:↔ C_{max}:↔ GS-331007⁴: 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%</p>	<p>рекомендуется. Увеличение воздействия тенофовира может потенцировать побочные реакции, связанные с дизопроксил фумаратом, в том числе нарушение функции почек. Функция почек должна тщательно контролироваться.</p>
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг один раз в день/ Эмцитрабин/Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг один раз в день)</p>	<p>Софосбувир: AUC:↔ C_{max}:↔ GS-331007⁴: 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>	<p>Коррекции дозы не рекомендуется. Увеличение воздействия тенофовира может потенцировать побочные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, в том числе нарушение функции почек. Функция почек должна тщательно контролироваться.</p>
<p>Софосбувир/Эмтрицитабин</p>	<p>Взаимодействие не изучалось.</p>	<p>Коррекции дозы не требуется.</p>
<p>Софосбувир (400 мг один раз в день) /Рилпивирин (25 мг один раз в день)</p>	<p>Софосбувир: AUC:↔ C_{max}:↑21% GS-331007⁴: AUC:↔ C_{max}:↔ Рилпивирин: AUC:↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔</p>	<p>Коррекции дозы не требуется.</p>
<p>Софосбувир/Тенофовира дизопроксила фумарат</p>	<p>Взаимодействие не изучалось.</p>	<p>Коррекции дозы не требуется.</p>
<p>Рибавирин/Тенофовира дизопроксила фумарат</p>	<p>Рибавирин: AUC:↔</p>	<p>Коррекции дозы не требуется.</p>

	C_{max} : ↔ C_{min} : НР	
Симепревир (150 мг один раз в день)/Рилпивирин (25 мг один раз в день)	Симепревир: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 10% C_{min} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 25%	Коррекции дозы не требуется.
Симепревир (150 мг один раз в день)/Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	Симепревир: AUC ↓ 14% C_{max} : ↓ 15% C_{min} : ↓ 7% Тенофовир: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 19% C_{min} : ↑ 24%	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСА ГЕРПЕСА		
Фамцикловир/Эмтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : НР Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : НР	Коррекции дозы не требуется.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кетоконазол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Совместное применение препарата Комплера с азольными противогрибковыми препаратами может вызывать повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование ферментов CYP3A) . При дозе рилпивирин 25 мг коррекции дозы не требуется.
Кетоконазол (400 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Кетоконазол: AUC: ↓ 24% C_{min} : ↓ 66% C_{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 49% C_{min} : ↑ 76% C_{max} : ↑ 30%	
Флуконазол ² Итраконазол ² Позаконазол ² Вориконазол ²		
Кетоконазол/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифабутин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	При совместном применении препарата возможно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция ферментов CYP3A). В случае необходимости совместного применения препарата Комплера и рифабутин рекомендуется дополнительно принимать 25 мг рилпивирин в день в течение всего периода совместного применения с рифабутином.
Рифабутин (300 мг один раз в день)/ Рилпивирин ³	Рифабутин: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 42% C_{min} : ↓ 48% C_{max} : ↓ 31%	
Рифабутин (300 мг один раз в день)/ Рилпивирин (25 мг один раз в день)		

Рифабутин (300 мг один раз в день)/ Рилпивирин (50 мг один раз в день)	Рилпивирин: AUC: ↑ 16%* C _{min} : ↔* C _{max} : ↑ 43%* *по сравнению с приемом 25 мг рилпивирин 1 раз в день без каких- либо других препаратов	
Рифабутин/Тенофовир дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Рифампицин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Препарат Комплера не следует применять в комбинации с рифампицином, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция ферментов CYP3A). Это может привести к потере терапевтического эффекта препарата Комплера.
Рифампицин (600 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Рифампицин: AUC: ↔ C _{min} : НП C _{max} : ↔ 25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9% C _{min} : НП C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	
Рифампицин (600 мг один раз в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	Рифампицин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Рифапентин ²	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Комплера не изучалось.	Препарат Комплера не следует применять в комбинации с рифапентином, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция ферментов CYP3A). Это может привести к потере терапевтического эффекта препарата Комплера.
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ		
Кларитромицин Эритромицин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Комплера не изучалось.	Совместное применение препарата Комплера с макролидными антибиотиками может вызвать повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование ферментов CYP3A). По возможности следует рассмотреть приме-нение альтернативного препарата, такого как азитромицин.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Комплера не изучалось.	Препарат Комплера не следует применять в комбинации с противосудорожными препаратами, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого

		снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция ферментов СУР3А). Это может привести к потере терапевтического эффекта препарата Комплера.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Дексаметазон (системное применение, за исключением однократного применения)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Комплера не изучалось.	Препарат Комплера не следует применять в комбинации с дексаметазоном системного действия (кроме однократного применения), поскольку одновременное применение может привести к значимому дозозависимому снижению концентрации рилпивирин в плазме (индукция ферментов СУР3А). Это может привести к потере терапевтического эффекта препарата Комплера. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, особенно при длительном применении.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Препарат Комплера не следует применять в комбинации с ингибиторами протонной помпы, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение рН желудка). Это может привести к потере терапевтического эффекта препарата Комплера.
Омепразол (20 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹ Лансопризол ² Рабепразол ² Пантопризол ² Эзомепразол ²	Омепразол: AUC: ↓ 14% C _{min} : НП C _{max} : ↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Омепразол/ Тенофовира дигидрофосфат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТАГОНИСТЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Фамотидин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Препарат Комплера должен применяться с особой осторожностью в комбинации с антагонистами H ₂ -рецепторов, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение рН желудка). Должны использоваться только те антагонисты H ₂ -рецепторов, которые можно применять один раз в день. Следует строго следить за схемой дозирования
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 12 часов до приема рилпивирин)/ Рилпивирин ¹ Циметидин ² Низатидин ² Ранитидин ²	Рилпивирин: AUC: ↓ 9% C _{min} : НП C _{max} : ↔	
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 2 часа до приема рилпивирин)/ Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↓ 76% C _{min} : НП C _{max} : ↓ 85%	
Фамотидин (однократная доза 40 мг через 4 часа после приема рилпивирин)/ Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↑ 13% C _{min} : НП	

	C_{max} : ↑ 21%	антагонистов H_2 -рецепторов, которые должны назначаться, как минимум, за 12 часов до или через 4 часа после применения препарата Комплера.
Фамотидин/ Тенофовира дизо-проксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА		
Антациды (например, гидроксид магния или алюминия, карбонат кальция)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Комплера не изучалось.	Препарат Комплера должен применяться с осторожностью в комбинации с антацидами, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Антациды должны назначаться либо, как минимум, за 2 часа до или через 4 часа после применения препарата Комплера.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	При одновременном приеме метадона и препарата Комплера коррекции дозы не требуется. Тем не менее, рекомендуется клинический мониторинг в связи с необходимостью коррекции режима поддерживающей терапии метадоном у некоторых пациентов.
Метадон (60-100 мг один раз в день, индивидуально подобранная доза)/ Рилпивирин	R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C_{min} : ↓ 22% C_{max} : ↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *на основании исторического контроля	
Метадон/Тенофовира дизопроксила фумарат	Метадон: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	
АНАЛЬГЕТИКИ		
Парацетамол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Парацетамол (однократная доза 500 мг)/ Рилпивирин ¹	Парацетамол: AUC: ↔ C_{min} : НП C_{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min} : ↑ 26% C_{max} : ↔	
Парацетамол/Тенофовира дизо-проксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		

Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Этинилэстрадиол (0.035 мг один раз в день)/ Рилпивирин Норэтиндрон (1 мг один раз в день)/ Рилпивирин	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑17% Норэтиндрон: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *на основании исторического контроля	
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Коррекции дозы не требуется
Норгестимат/Этинилэстрадиол/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Норгестимат: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : НР Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дигоксин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Дигоксин/ Рилпивирин	Дигоксин: AUC: ↔ C _{min} : НР C _{max} : ↔	
Дигоксин/ Тенофовира дизо- проксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатрана этаксилат	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Комплера не изучалось.	Риск увеличения концентрации дабигатрана в плазме не может быть исключен (ингибирование кишечной P-GP). Препарат Комплера с дабигатраном этаксилат следует применять с осторожностью.
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ		
Такролимус/ Тенофовира дизо- проксила фумарат/ Эмтрицитабин	Такролимус: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : НР Эмтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : НР	Коррекции дозы не требуется

	Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : НР	
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Метформин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется
Метформин (однократная доза 850 мг)/ Рилпивирин	Метформин: AUC: ↔ C _{min} : НП C _{max} : ↔	
Метформин/ Тенофовира дизо-проксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Комплера не изучалось.	Препарат Комплера не следует применять в комбинации с препаратами, содержащими Зверобой продырявленный, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме. Это может привести к потере терапевтического эффекта препарата Комплера.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Аторвастатин (40 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Аторвастатин: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	
Аторвастатин/ Тенофовира дизо-проксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)		
Силденафил/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Силденафил (однократная доза 50 мг)/ Рилпивирин ¹	Силденафил: AUC: ↔ C _{min} : НП C _{max} : ↔	
Варденафил ² Тадалафил ²	Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Силденафил/ Тенофовира дизо-проксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	

НР – не рассчитывается

¹В исследовании лекарственного взаимодействия использовалась доза, превышавшая рекомендованную для оценки максимального эффекта рилпивирин гидрохлорида на концентрацию совместно назначаемого лекарственного препарата. Указания по дозированию применимы к рекомендованной дозе рилпивирин 25 мг один раз в день.

²Препараты одного класса, у которых можно прогнозировать похожее лекарственное

взаимодействие.

³В исследовании лекарственного взаимодействия использовалась доза, превышавшая рекомендованную для оценки максимального эффекта рилпивирин гидрохлорида на концентрацию совместно назначаемого лекарственного препарата.

⁴ преобладает циркулирование метаболитов софосбувира

Особые указания

Было доказано, что эффективное подавление вируса антиретровирусной терапией существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, исключение остаточного риска невозможно. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией.

Вирусологическая неудача лечения и развитие резистентности

Препарат Комплера не оценивался у пациентов, имевших в анамнезе вирусологическую неэффективность при терапии каким-либо антиретровирусным средством. На данный момент недостаточно данных, чтобы оправдать применение препарата у пациентов без ответа на ННИОТ терапию. При применении препарата Комплера следует руководствоваться результатами тестирования резистентности и/или резистентности в анамнезе.

В объединенном анализе эффективности через 96 недель пациенты, получавшие эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат + рилпивирин с вирусной нагрузкой на момент начала терапии > 100000 РНК ВИЧ-1 копий / мл чаще имели отсутствие вирусологического ответа (17.6% рилпивирин в сравнении с 7.6% эфавиренза) по сравнению с пациентами с вирусной нагрузкой на момент начала терапии ≤ 100000 РНК ВИЧ-1 копий / мл (5.9% рилпивирин в сравнении с 2.4% эфавиренза).

Наблюдаемая вирусологическая неэффективность у пациентов, получавших эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат + рилпивирин на 48 неделе и 96 неделе составила 9.5% и 11.5% соответственно, и 4.2% и 5.1% при приеме эмтрицитабина/тенофовира дизопроксила фумарата + эфавиренза. Разница в скорости новой вирусологической неэффективности начиная с 48 недели и до 96 недели между рилпивирин и эфавирензом не была статистически значимой. Пациенты с базовой вирусной нагрузкой на момент начала терапии > 100000 РНК ВИЧ-1 копий/мл, перенесшие вирусологическую неудачу, показали более высокий уровень резистентности к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), появившейся во время лечения. В группе рилпивирин, по сравнению с группой эфавиренза, у большего числа пациентов, перенесших вирусологическую неудачу, возникла резистентность, ассоциированная с ламивудином/эмтрицитабином.

Сердечно-сосудистая система

Высокие дозы рилпивирин (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) удлиняют интервал QTc на электрокардиограмме. Рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки не оказывает клинически

значимого влияния на интервал QT. Препарат Комплера следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

Препарат Комплера не должен назначаться совместно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, например, ламивудин. Препарат Комплера не следует применять совместно с рилпивиринном, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутином). Препарат Комплера не следует применять одновременно с адефовира дипивоксиллом.

Совместное назначение препарата Комплера и диданозина

Противопоказано совместное назначение этих препаратов, поскольку системное воздействие диданозина значительно повышается после совместного применения с тенофовира дизопроксила фумаратом, что может повысить риск развития побочных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактоцидоза, иногда с летальным исходом.

Нарушение функции почек

Препарат Комплера не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин). Данным пациентам требуется корректировка интервала режима дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, что не может быть осуществлено при использовании комбинированного препарата. Препарат Комплера не должен приниматься совместно с нефротоксичными лекарственными средствами, или вскоре после их отмены. Если одновременное применение препарата Комплера и нефротоксических веществ является неизбежным, то следует еженедельно контролировать почечную функцию.

Случаи острой почечной недостаточности после приема высокой дозы или нескольких нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были зарегистрированы у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат и с факторами риска для почечной дисфункции. Если препарат Комплера необходимо применять одновременно с НПВП, то следует тщательно контролировать почечную функцию.

При использовании в клинической практике тенофовира дизопроксила фумарата сообщалось о нарушении функции почек, почечной недостаточности, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони).

Рекомендуется оценивать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения препаратом Комплера, а также оценивать функцию почек (клиренс креатинина и концентрацию фосфатов в плазме) через 2-4 недели и через 3 месяца после начала применения препарата, а затем каждые 3-6 месяцев у пациентов без факторов риска развития нарушения функции почек. У

пациентов с риском развития нарушения функции почек следует чаще контролировать функцию почек.

Если у какого-либо пациента, получающего препарат Комплера, концентрация фосфатов в сыворотке составляет <1.5 мг/дл (0.48 ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до <50 мл/мин, функцию почек необходимо оценивать повторно в течение одной недели, включая определение концентраций глюкозы и калия в крови и глюкозы в моче.

Поскольку препарат Комплера является комбинированным лекарственным средством, и интервалы дозирования его отдельных компонентов не могут быть изменены, лечение препаратом Комплера следует прекращать у пациентов с подтвержденным снижением клиренса креатинина до < 50 мл/мин или снижением концентрации фосфатов в сыворотке < 1.0 мг/дл (0.32 ммоль/л). Отмена терапии препаратом Комплера уместна в случае прогрессирующего снижения функции почек без другой явной на то причины. Если показана отмена одного из компонентов препарата Комплера или необходима коррекция дозы, можно использовать имеющиеся на рынке отдельные лекарственные формы эмтрицитабина, рилпивирин гидрохлорида и тенофовира дизопроксила фумарата.

Влияние на костную ткань

Сравнивали влияние рилпивирин с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), с контролем, в целом и на фоне режима на изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и содержание минералов в костной ткани (СМКТ) на 48 и 96 неделях. В ходе дополнительного ДРА исследования выявлено небольшое, но статистически значимое снижение СМКТ и МПКТ по сравнению с исходным значением, которое оказалось одинаковым для группы рилпивирин и контрольной группы на 48 и 96 неделях. Не было никакой разницы в уровнях МПКТ или СМКТ исходного значения для группы приема рилпивирин по сравнению с контрольной группой, в общей популяции, или среди пациентов с основным режимом лечения, включая тенофовира дизопроксила фумарата.

Сравнивали тенофовира дизопроксила фумарата с ставудином в сочетании с ламивудином и эфавирензом среди пациентов, ранее не получавший антиретровирусные препараты, небольшое снижение МПКТ бедра и позвоночника наблюдались в обеих группах лечения. Имеются данные о снижении МПКТ в позвоночнике и изменении уровня биомаркеров костной ткани в сравнении с исходным значением у пациентов, получающих лечение тенофовира дизопроксила фумаратом на 144 неделе. Снижение МПКТ бедра было значительно больше в этой группе до 96 недели. Однако не отмечалось повышения риска переломов или признаков клинически значимых костных нарушений через 144 недель.

В других исследованиях (проспективных и кросс-секторальных), наиболее выраженные снижение МПКТ наблюдались у пациентов, получавших дизопроксилфумарат тенофовира как часть схемы, содержащей усиленный ингибитор протеазы. Альтернативные схемы лечения следует

рассматривать для пациентов с остеопорозом, которые подвергаются высокому риску переломов.

Костные нарушения (иногда способствующие развитию переломов) могут быть связаны с проксимальной почечной тубулопатией. При подозрении на наличие костных нарушений следует обратиться за соответствующей консультацией к врачу-специалисту.

Пациенты с ВИЧ и сопутствующей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или С

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих антиретровирусную терапию, отмечается повышенный риск развития тяжелых и потенциально смертельных нежелательных реакций, связанных с нарушением функции печени.

Для выбора оптимального метода лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В, врачи должны обращаться к современным руководствам по лечению ВИЧ-инфекции.

При одновременном назначении препаратов для лечения гепатита В или С см. также инструкции по применению этих препаратов.

Безопасность и эффективность препарата Комплера при лечении хронического гепатита В не оценивалась. Эмтрицитабин и тенофовир по отдельности и в комбинации демонстрировали активность в отношении вируса гепатита В в фармакодинамических исследованиях.

При отмене препарата Комплера у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В может возникнуть тяжелое обострение гепатита. Клинические и лабораторные показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В, у которых был отменен препарат Комплера, следует тщательно контролировать как минимум в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. В подобных случаях может быть обосновано возобновление лечения гепатита В. У пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом не рекомендуется прекращать терапию, поскольку обострение гепатита после отмены препарата может привести к декомпенсации.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Комплера у пациентов со значительными основными заболеваниями печени не оценивались. У пациентов с недостаточностью функции печени фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась. Эмтрицитабин не подвергается существенному метаболизму ферментами печени, поэтому влияние нарушений печени должно быть ограничено. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекция дозы рилпивирин гидрохлорида. Применение рилпивирин гидрохлорида не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Изучение фармакокинетики тенофовира у пациентов с нарушением функции печени показало, что коррекция дозы у этих больных не требуется.

Маловероятно, что пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени может потребоваться коррекция дозы препарата Комплера. Препарат Комплера должен использоваться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и не рекомендуется для назначения пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

У пациентов с имеющимися нарушениями функции печени, в том числе хронического активного гепатита также отмечается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. Если у таких пациентов имеются признаки ухудшения заболевания печени, следует рассмотреть вопрос о приостановлении или отмене лечения.

Серьезные кожные реакции

В пострегистрационном применении препарата Комплера известны случаи возникновения серьезных кожных реакций с системными проявлениями, включая, но, не ограничиваясь сыпь, сопровождающаяся лихорадкой, волдыри, конъюнктивит, отек Квинке, повышение функциональных тестов печени и/или эозинофилия. Эти симптомы проходили после прекращения лечения препаратом Комплера.

В случае развития серьезных реакции кожи или слизистых оболочек применение препарата Комплера следует немедленно прекратить и провести соответствующую терапию.

Вес и метаболические параметры

Вес и уровень липидов и глюкозы в крови может увеличиться во время антиретровирусной терапии. Такие изменения могут быть частично связаны с сопутствующими болезнями и образом жизни. Есть доказательства того, что в некоторых случаях увеличение уровня липидов связано с текущей терапией, в то время как нет убедительных доказательств того, что увеличение веса связано с конкретным лечением. Контроль уровня липидов и глюкозы в крови необходимо проводить в соответствии с установленным руководством для лечения ВИЧ-инфекции. Для лечения липидных нарушений необходимо назначить лечение в соответствии с текущей клинической практикой.

Митохондриальные нарушения, связанные с внутриутробным воздействием

Аналоги нуклеозидов могут вызывать митохондриальные нарушения различной степени, которые выражены у ставудина, диданозина и зидовудина. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-негативных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов, нарушения были преимущественно при терапии, содержащими зидовудин. Среди основных зарегистрированных побочных реакций отмечаются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения

(гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти изменения часто имеют преходящий характер. Были зарегистрированы редкие некоторые отдаленные неврологические нарушения (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). В настоящее время неизвестно, являются ли неврологические нарушения преходящими или постоянными. Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию аналогов нуклеозидов, в случае проявления серьезных клинических признаков или симптомов неизвестной этиологии, особенно неврологических нарушений должны находиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных изменений. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения наследственной передачи ВИЧ.

Синдром иммунной реактивации

К началу комбинированной антиретровирусной терапии (КАРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические агенты и вызвать серьезные клинические состояния или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев начала КАРВТ. Похожие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистную пневмонию. Следует оценить любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, назначить лечение. Зарегистрированы случаи возникновения аутоиммунных заболеваний, таких как диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) на фоне синдрома иммунной реактивации. Однако срок возникновения данных заболеваний широко варьируется; заболевания могут начаться через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, употребление алкоголя, наличие тяжелой иммуносупрессии, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или при длительном воздействии комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности в суставах или затруднении в движениях.

Пожилые пациенты

Препарат Комплера не изучался у пациентов старше 65 лет. У пожилых пациентов отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов.

Беременность

Более низкие экспозиции рилпивирин наблюдались, когда рилпивирин 25 мг один раз в день принимался во время беременности. В исследованиях (C209 and C215) фазы 3 более низкое воздействие рилпивирин, аналогичное тому, которое наблюдалось во время беременности, было связано с повышенным риском вирусологической недостаточности, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать. В качестве альтернативы возможен переход на другую схему антиретровирусной терапии (АРВТ).

Вспомогательные вещества

Препарат Комплера содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией галактозы и глюкозы, не должны принимать препарат Комплера.

Беременность и период лактации

Женщины детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

Во время приема препарата Комплера должны применяться эффективные средства контрацепции.

Беременность

Не проводилось адекватных и контролируемых исследований препарата Комплера или отдельных его компонентов с участием беременных женщин. Имеются ограниченные данные (менее 300 исходов беременности) по применению рилпивирин у беременных женщин. Снижение экспозиции рилпивирин наблюдалось во время беременности, поэтому вирусную нагрузку следует тщательно контролировать. Большое количество данных (более 1000 исходов беременности) указывают на отсутствие врожденных пороков развития плода а также фето/неонатальной токсичности при применении эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата.

В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения препарата Комплера во время беременности.

Период лактации

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил выделяются с грудным молоком у женщин. Неизвестно, проникает ли рилпивирин в грудное молоко кормящих женщин. Не имеется достаточных данных о влиянии препарата Комплера на новорожденных/детей. При необходимости применения в период грудного вскармливания, женщинам, применяющим препарат Комплера, следует прекратить грудное вскармливание.

Для исключения передачи ВИЧ новорожденному рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированные женщины полностью отказались от грудного вскармливания.

Фертильность

Не имеется данных о влиянии препарата Комплера на фертильность у людей.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Комплера не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность водить автотранспорт и управлять механизмами. Однако пациентов следует проинформировать о возможности возникновения усталости, головокружения и сонливости во время лечения препаратом Комплера. Это должно учитываться при оценке способности пациента управлять транспортом и работать с механизмами.

Передозировка

В случае передозировки повышается риск развития побочных реакций, связанных с препаратом Комплера и его отдельными компонентами.

При возникновении передозировки состояние пациента должно тщательно контролироваться на предмет выявления признаков токсичности. Также, при необходимости, должна проводиться стандартная поддерживающая терапия, включающая наблюдение за клиническим состоянием, контроль основных показателей состояния организма и данных ЭКГ (длина интервала QT).

Специфического антидота нет. До 30% дозы эмтрицитабина и примерно 10% дозы тенофовира может быть выведено из организма с помощью гемодиализа. Нет данных о возможности выведения эмтрицитабина или тенофовира из организма с помощью перитонеального диализа. Поскольку рилпивирин характеризуется высокой связываемостью с белками плазмы, диализ в случае передозировки неэффективен. Для удаления, не всосавшегося рилпивирин гидрохлорида возможен прием активированного угля.

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают во флакон из белого полиэтилена высокой плотности, с силикагелевым осушителем и закручивающейся крышкой с алю-миниевым уплотнением внутри с защитой от открывания детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Хранить флакон плотно закрытым.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

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

Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Италия.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан
050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com