Күні \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Мөр орны

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің "Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

**Дәрілік препараттың қауіпсіздігі, тиімділігі және сапасы жөніндегі салыстырмалы есеп**

Есептен құпия ақпарат алынып тасталды

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препараттың атауы | Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовир - КРКА |
| Өндірушісі | КРКА, д.д., Ново место |
| Елі | СЛОВЕНИЯ |

1. Рәсім туралы анықтамалық ақпарат

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Мемлекеттік тіркеу кезінде дәрілік заттың сараптамасын жүргізуге тіркеу дерекнамасын беру |

2. Ғылыми талқылау

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері | |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция: шығу тегі, сапасы туралы мәліметтерді талдау және субстанцияны пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылар | Препаратты өндіру кезінде үш белсенді фармацевтикалық субстанциялар пайдаланылады: эфавиренз, эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил сукцинаты. Эфавиренз, эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил сукцинаты субстанциялары танылған фармакопеяларда сипатталмаған – фармакопеялық емес, өндіруші сапасын фирманың спецификациясымен бақылайды. Эфавиренз, эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил сукцинаты белсенді фармацевтикалық субстанциялардың физика-химиялық қасиеттері туралы ақпарат субстанцияның сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкестігін растау үшін жеткілікті мөлшерде ұсынылған. Үш соңғы серияларға ұсынылған талдау сертификаттары сапаның тұрақтылығын дәлелдейді және өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталады және үрдіс бақылауда болады.  Ұсынылған деректер субстанцияның сапасын және қолданылатын талдау әдістерінің баламалылығын толығымен растайды. Эфавиренз, эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил сукцинаты белсенді фармацевтикалық субстанциялар дайын өнімде қолдану үшін ұсынылады. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: пайдалануға рұқсат туралы қорытындымен сапасы, мөлшері туралы мәліметтерді талдау | Дәрілік препаратты өндіру кезінде қосымша заттар ретінде төмендегі фармакопеялық сападағы эксципиенттерді пайдаланады: микрокристаллды целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий лаурилсульфаты, натрий кроскармеллозасы, темірдің зылы тотығы, магний стеараты, натрий стеарилфкмараты. Магний стеаратына TSE/BSE Сертификаты ұсынылған. Препараттың құрамында Қазақстан Республикасының аумағында қолдануға тыйым салынған қосымша заттар жоқ Барлық қосымша заттардың сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкес келеді, бұл әр зат үшін талдау сертификатымен расталған: ЕФ және АҚШФ (қолданыстағы басылымдар). Қабықты жағу үшін үлбірлі қабыққа арналған қоспа пайдаланылады, оның құрамына поливинил спирті, макрогол, титанның қостотығы (Е171), тальк, темірдің қызыл тотығы (Е172), темірдің сары тотығы (Е172) кіреді. Үлбірлі қабықтың сапасы фирманың спецификациясы бойынша бақыланады.  Қосымша заттардың құрамы жүргізілген фармацевтикалық өңдеу барысында іріктеп алынған, компоненттердің үйлесімділігі тұрақтылығын зерттеу бойынша деректермен расталған. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |
| Өндіріс туралы қорытынды | GMP талаптарын қанағаттандыратын өндіріс үрдісінің және өндіріс үрдісін бақылаудың толық сипаттамасы ұсынылған. Валидациялық сынақтардың нәтижелері өндірістік үрдіс тұрақты екенін көрсетеді және дайын өнімге фирма спецификациясы талаптарының барлық параметрлері бойынша сәйкес келетін сериядан серияға дейін өнімді алуға мүмкіндік береді. |
| Сапа спецификациясы | Сапа спецификациясы осы дәрілік түрге қажетті барлық сапа көрсеткіштерін қамтиды. Жүргізілген аналитикалық әдістеме валидациясының нәтижелері мәлімделген дәрілік заттың сапасын рутиналық бақылау үшін әдістемені қолдану мүмкіндігін растайды. Үш соңғы серияларға ұсынылған талдау сертификаттары сапаның тұрақтылығын дәлелдейді және өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталады және үрдіс бақылауда болады. |
| Сапа спецификациясы | Сапа спецификациясы осы дәрілік түрге қажетті барлық сапа көрсеткіштерін қамтиды. Жүргізілген аналитикалық әдістеме валидациясының нәтижелері мәлімделген дәрілік заттың сапасын рутиналық бақылау үшін әдістемені қолдану мүмкіндігін растайды. Үш соңғы серияларға ұсынылған талдау сертификаттары сапаның тұрақтылығын дәлелдейді және өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталады және үрдіс бақылауда болады. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Тұрақтылығы | Тұрақтылық сынақтары ICH Q1A (R2), Q1C талаптарына сәйкес жүргізілген. Бастапқы қаптама мәлімделген деректерге сәйкес келеді. Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелеріне сәйкес дайын препараттың критикалық сапа көрсеткіштерінің елеулі өзгерістері байқалмайды. Қоспалардың құрамы спецификация шеңберінде болады; қолданыстағы заттың сандық құрамының елеулі өзгерістері байқалмайды. Препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері мәлімделген 2 жыл сақтау мерзімін растайды. |
|  | Тұрақтылығы | Тұрақтылық сынақтары ICH Q1A (R2), Q1C талаптарына сәйкес жүргізілген. Бастапқы қаптама мәлімделген деректерге сәйкес келеді. Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелеріне сәйкес дайын препараттың критикалық сапа көрсеткіштерінің елеулі өзгерістері байқалмайды. Қоспалардың құрамы спецификация шеңберінде болады; қолданыстағы заттың сандық құрамының елеулі өзгерістері байқалмайды. Препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері мәлімделген 2 жыл сақтау мерзімін растайды. |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Үш белсенді заттардың бекітілген дозасының біріктірілімі: эфавиренз (NNRTI), эмтрицитабин (NRTI) және тенофовир дизопроксил (сукцинат түрінде, NtRTI). АИТВ-1-жұқпа жұқтырған ересектерді емдеу үшін күніне бір рет бір таблетка түрінд енгізу үшін біріктірілген антиретровирустық емді қамтамасыз етуге арналған. Ұсынылған клиникаға дейінгі шолу фармакологияға және эфавиренз, тенофовир диизопроксилфумараты және эмтрицитабин қауіпсіздігіне қатысты клиникаға дейінгі деректерді қарастырады. Бұдан басқа диизопроксилфумараттың қауіпсіздігі бойынша ұсынылған клиникаға дейінгі деректер сондай-ақ сукцинат тұзы үшін өзекті. Бұдан басқа, шайыртас қышқылы қалыпты аралық метаболит және Кребс циклының компоненті болып табылады. Ол өсімдіктер мен жануарлардың барлық дерлік тіндерінің құрамдас бөлігі болып табылады. FDA дәмді, түрлі азық-түліктің және жалпы мақсаттағы азықтық өнімдердің, бейтараптандыратын агенттің және рН бақылайтын агенттің күшейткіші ретінде шайыртас қышқылын мақұлдады. Ол GRAS тізіміне кірді ("Қауіпсіз ретінді жалпы танылған"). Бұдан басқа, эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир дисопроксилы үлбірімен қапталған бір таблетканың биожетімділігін салыстырмалы зерттеу эфавиренз 600мг плюс бір қатты капсула эмтрицитабин 200 мг тенофовир дисопроксил 245 мг қабығымен қапталған бір таблетка бірге енгізілген KRKA тестіленетін құрамы эталондық құрамдар үшін биобаламалы ретінде бағаланғанын көрсетті, әдетте, зерттеуге енгізілген субъектілерге қауіпсіз және жақсы көтерімді. Диизопроксил сукцинатын фумараттың орнына қолдану қауіпсіз және пациенттердің қауіпсіздігіне қатысты қандай да қауіппен байланысты екенін айта кеткен жөн. Қауіпсіздіктің фармакологиялық зерттеулері эмтрицитабин және тенофовир DF біріктірілімде жүргізілмеген. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Дегенмен орталық жүйке жүйеге, жүрек-қантамыр/тыныс алу, асқазан-ішек және бүйрек жүйесіне әсер етуін зерттеуге арналған түрлі жүргізілген зерттеуде анықталғандай эмтрицитабин де, тенофовир де бөлек елеулі жағымсыз фармакологиялық белсенділікке иеленбеген. Тенофовир диизопроксилфумараты (TDF, эфирлік дәрі тенофовир) жасуша ішінде тенофовирге дейін гидролизденеді және белсенді метаболитке, тенофовир дифосфатына дейін фосфорланады. Тенофовир АИТВ-1, -2 вирусына және В гепатитінің (ВГВ) вирусына қарсы белсенділікке иеленген дезоксиаденозинмонофосфаттың нуклеотидті баламасы болып табылады. Жартылай ыдырауының ұзақ кезеңіне байланысты (17 сағат) оны күніне бір рет басқа антиретровирустық препараттармен бірге енгізеді. Бірнеше клиникалық сынақтар TDF емдеуді қабылдамаған пациенттерде де, АИТВ вирустық жүктемесін елеулі түсірген кезде тәжірибелі пациенттерде тиімділігі жоғары екендігін көрсетті. Сондай-ақ емдеу тәжірибесі бар пациенттер арасында сәтсіз немесе уытты дәрілік емдеу кезінде баламалы вирусқа қарсы дәрілер ретінде тиімді екенін көрсетті. Бұл азық-түлікті тұтынуды ескерусіз қабылдануы, бірақ тамақтану алдында (ашығу) 25% салыстырғанда майлы тамақпен қабылдау кезінде 39% сіңіріледі. TDF организмнен бүйрекпен өзгеріссіз, осылайша, бүйректің өзекшелік уыттылығы маңызды, дегенмен ерекше жағымсыз әсер болып табылады. Сақтық пен дозаны түзету бүйректің жеткіліксіздігі/жеткіліксіздігі кезінде ұсынылады. TDF Р450 цитохромының ферменттерімен метаболизденбейді, сондықтан осы ферменттермен метаболизденетін дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі үшін аздаған әлеуеті бар. TDF аздаған митохондриялық уыттылықты немесе дислипидемияны туындатады немесе оны туындатпайды. Басқа кездейсоқ жағымсыз реакциялар жүрек айнуды, диареяны, құсуды, бөртпені және метеоризмді қамтиды. Эмтрицитабин ламивудинның фторланған туындысы, АИТВ-1, -2 вирусына және В гепатитінің вирусына қатысты белсенді дезоксицитидинның баламасы болып табылады. Ол 2003 жылдан бастап FDA пайдалануға мақұлданды және қазіргі уақытта АИТВ бастапқы қалаулы емдеу режимінің бөлігі ретінде ұсынылады. Ламивудинмен салыстырғанда эмтрицитабин жартылай шығарылу кезеңі ұзағырақ, пероральді биожетімділігі жоғарырақ және in vitro белсенділігі жоғағырақ, дегенмен мұның клиникалық мәні түсініксіз болып қала береді. Зерттеулер эмтрицитабин емдеуді қабылдамаған пациенттерде де, АИТВ вирустық жүктемесін елеулі түсірген кезде тәжірибелі пациенттерде басқа антиретровирустық препараттармен бірге тиімді екенін көрсетті. Эмтрицитабинді азық-түлікті тұтынуға қарамастан қабылдауға болады және бүйрек арқылы толығымен шығарылады, сондықтан бүйрек жеткіліксіздігі кезінде дозаны түзетудің қажеті жоқ. Әлеуетті дәрілік өзара әрекеттесу және уыттылық, митохондриалық уыттылық пен дислипидемияны қоса жоқ дерлік. Ең көп таралған жағымсыз әсерлер бас ауруын, ұйқысыздықты, диареяны, жүректің айнуын, құсуды және бөртпені қамтиды. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Эмтрицитабин афро-америкалық пен африкалық пациенттерде алақан мен табан терісінің гиперпигментациясын туындатуы мүмкін. DF тенофовирінің клиникалық емес уыттылығы тышқандарда, егеуқұйрықтарда, иттерде, қояндарда және маймылдарда зерттелген. DF тенофовирімен астасқан уыттылық органдары асқазан-ішек жолы (әсіресе кеміргіштерде), барлық түрдегі бүйрек өзекшелерінің эпителийі және қояндардан басқа барлық түрдегі сүйектер болған. Дозаны шектейтін уыттылық кеміргіштерде асқазан-ішектікі болған. Гистопатологиялық өзгерістер әдетте десквамация қабынуын қамтыған, 27% пациенттерде байқалған. Жаралану 1% болған. Эыавирензбен артық дозалану ОЖЖ ауыспалы бұзылуларымен байланысты болған. Уыттылықты зерттеулерде қайта доза кезінде билиарлы гиперплазия эфавирензді 1 жыл бойы &amp;ge дозада қабылдаған cynomolgus маймылдарында байқалған, оның салдарынан AUC орташа мәні ұсынылған дозаны қабылдаған адамдарға қарағанда шамамен 2 есе жоғары болған. Өт шығару жолдарының гиперплазиясы дозаны тоқтатқаннан кейін регрессияланған. Билиарлы фиброз егеуқұйрықтарда байқалған. Тұрақсыз құрысулар ұсынылған дозаны қабылдаған адамдарда осындайды 4-13 есе асатын плазмадағы AUC мәнін беретін дозада 1 жыл бойы эфаривенуты қабылдайтын кейбір маймылдарда байқалған. Эфавиренз қарапайым геноуытылық талдауында мутагендік немесе кластогендік болмаған. Канцерогенділік зерттеулері тышқандардың аналықтарында, бірақ тышқандардың аталықтарында емес бауыр және өкпе ісіктерінің жиілігінің артуын көрсеткен. Ісіктің түзілу механизмі және адам үшін әлеуетті маңызы белгісіз. Аталық тышқандарда, аталық егеуқұйрықтарда және аналық егеуқұйрықтарда канцерогенділікті зерттеулер теріс болған. Репродуктивтік уыттылық зерттеулері егеуқұйрықтарда шарананың резорбциясының артуын көрсеткен. Эфавиренцті қабылдаған егеуқұйрықтар мен қояндардың шараналарында даму кемістіктері байқалмаған. Дегенмен даму кемістіктері адамдарда байқалғанға ұқсас плазмадағы эфавиренц концентрациясына әкелетін дозаларды ескере отырып, эфавиренцті қабылдаған Cynomolgus маймылдарының 20-ның 3 шаранасында/жаңа туған маймылдарында байқалған. Бір шаранада анэнцефалия және тілдің қайта үлкеюімен біржақты анофтальмия, басқа шаранада – микроофтальмия, үшіншіде – жырық таңдай байқалған. Эфавиренц мутагендік болып табылмады және канцерогенез зерттеулері жалғасуда. Кеміршітердің зерттеулері қалыпты болғанмен, cynomolgus маймылдарында ауыд ақаулармен (анэнцефалия, микрофтальмия және жырық таңдай) тератогенділік байқалған, ол 13 шарананың 3-уінде анықталған, салдарынан 20 шарананың 3-уіне дейін жаңартылған. Маймылдардағы ұқсас зерттеулер бөлек те, бірге де басқа антиретровирустық ем үшін жүргізілмеген. Моноөнімдер бойынша қолда бар клиникаға дейінгі деректердің негізінде, сондай-ақ бекітілген дозаның біріктірілімін клиникаға дейінгі қауіпсіздігі мен клиникалық қолдану бойынша біріктірілім мен қосымша деректер Эфавиренз + Эмтрицитбин + Тенофовир диизопроксил сукцинат 600 мг / 200 мг / 245 мг қабықпен қапталған таблеткалар жеткілікті көрсетілген. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| 2.3 | Клиникалық аспектілер | Бүкіл әлемде қазіргі уақытта шамамен 40 миллион адам адамның иммунитет тапшылығының вирусымен (АИТВ-1) немесе жұқтырылған иммун тапшылығының синдромымен (ЖИТС) өмір сүреді. Оның 700 000 астамы ЕО өмір сүреді. АИТВ-1-инфекция кезінже антиретровирустық емдеу мақсаты аурудың үдеуін тоқтату және АИТВ-1 репликациясын ең жоғары және ұзақ басуға қол жеткізу арқылы өмір сүру ұзақтығын арттыру болып табылады. Емдеу үшін емдеу стандарты антиретровирустық агенттердің біріктірілімін пайдалануды қамтиды, әдетте кері транскриптазаның нуклеозды емес тежегішін (NNRTI) немесе протеаза тежегішін (PI) және кері транскриптазаның нуклеозидті тежегішінен/ кері транскриптазаның нуклеотидті тежешгішінен (NRTI / NtRTI) екі белсенді затты қоса кем дегенде үш белсенді заттардың біріктірілімі. Антиретровирустық сызбалар таблетканың жоғары дозасын және пациенттің күнделікті өмірімен үйлесімді қабылдау жиілігін болжауға мүмкіндік береді. Бұдан басқа, сәтті ұзақ мерзімді емдеуге қолжеткізу үшін дәрілік тұрақтылықтың профилактикасы маңызды тапсырмаға айналды. Антиретровирустық сызбаларды толық сақтамау вирустық резистенттіліктің дамуына және емдеудің тиімсіздігіне көмектесетін маңызды фактор болып табылады. Сондықтан әлі де көтере алушылық пен ең төмен ұзақ мерзімді уыттылықпен, сондай-ақ тәжірибелік және ыңғайлы дозалау режимімен қуатты және тұрақты тиімділікті біріктіретін емдеудің жаңа әдістері бар.  **Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовир** үш белсенді заттардың біріктірілімінің бекітілген дозасын қамтиды: эфавиренц (NNRTI), эмтрицитабин (NRTI) және тенофовир. Ол АИТВ-1-жұқпа жұқтырған ересектерді емдеу үшін күніне бір рет бір таблетка түрінде енгізу үшін біріктірілген антиретровирустық емді қамтамасыз етуге арналған. Бекітілген дозалардың осы біріктірілімін әзірлеу үшін негіздеме жекелеген белсенді заттар қатты әсер ететін және АИТВ-1 (ОТ) кері транскриптазаның селективті тежегіштері болғаны және оларды біріктіріп қолдану АИТВ-1-инфекциясын ұлттық және халықаралық емдеуде тоғыспалы резистенттіліктің, екілік антагонизмнің және тиісінше уыттылықтың елеулі ұқсастығының жоқтығына, басқарушылық қағидаттар (мысалы, ұлттық еуропалық басқарушылық қағидаттары, АҚШ басқарушылық қағидаттары және ДДҰ басқарушылық қағидаттары) болып табылады. Осылайша, бекітілген біріктірілім емдеу сызбасын жеңілдетуге және емнің бейімділігін жақсартуға жолданған. **Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовир** үшін «бекітілген біріктіріліммен дәрілік затқа өтінім» берілген. Барлық жекелеген заттар рәсім арқылы ЕЕА **Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовир** рұқсат етілген.Қоғамдастықтар: efavirenz Sustiva / Stocrin сияқты |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (EU / 1/99/110 / 001-009, EU / 1/99/111 / 001-009), эмтрицитабин Emtriva (EU/1/03/261/001-003) сияқты және тенофовир дизопроксилфумарат Виреада (EU/1/01/200/001) түрінде. Бұдан басқа, эмтрицитабин және тенофовир DF бекітілген біріктірілімі Truvada (EU/1/04/305/001) сияқты бекітілген.  Бастапқы қолданудың негізгі негіздемесі болып табылған биобаламалылықты зерттеу қолда бар емдеу әдістерімен салыстырғанда клиникалық маңызы бар артықшылықтар тарапынан анық артықшылығын анықтау үшін пайдаланылған. . В исследовании биоэквивалентности оригинального препарата Атрипла (GS-US-177-0105) (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific  -discussion/atripla-epar-scientific-discussion\_en.pdf) түпнұсқалық препаратының биобаламалылығын зерттеуде Atripla құрамы тиісті жеке енгізілетін дәрілік препараттарға биобаламалы екенін көрсетті. Дегенмен бұл зерттеу ашқарынға жүргізілген. Қазіргі уақытта бекітілген SmPC сәйкес құрамында тенофовир бар дәрілік препараттар үшін, оларды тамақпен қабылдағанжөн; бұл қолда бар фармакокинетикалық деректері тамақсыз қабылдаған кезде 35% тенофовирдің биожетімділігінің төмендеуі туралы куәландырады. Atripla бекітілген дозасының біріктірілімін, дегенмен, тамақсыз қабылдау ұсынылады, себебі өзге жағдайда эфавиренцтің әсері артады және осылайша, препараттың қауіпсіздік бейініне әлеуетті теріс әсер етуі мүмкін. Өтініш беруші фармакокинетикалық/фармакодинамикалық деректердің, сондай-ақ тиімділік туралы деректердің негізінде тенофовирдің әсеріне тамақтың клиникалық елеулі әсерінің жоқтығы туралы мәлімдейді. СНМР тенофовир DF төмендеген биожетімділігі біріктірілімнің клиникалық әсеріне ықпал етпейтіндігін көрсету үшін клиникалық деректердің жоқтығының себебіне наразылығын білдіреді. GS-01-934 зерттеулерінде күніне бір рет қолданылатын эфавиренз, эмтрицитабин және тенофовир DF қабылдау сызбасы тамақтануға қарамастан ламивудин / зидовудин + эфавиренз тұратын режиммен үйлесімді ұзақ вирусқа қарсы тиімділікті, сондай-ақ антиретровирустық емдеуде иммунологиялық пайданы АИТВ-1 инфекцияланған науқастарды 144 аптада көрсетті. 144 аптадан кейінгі кеңейтілген зерттеу онда 144 аптаны аяқтаған екі топ емделген пациенттер Атриплаға ауыстырылды, тамақсыз енгізген кезде тенофовир DF биожетімділігі төмендетуді көрсету пациенттердің алдын ала іріктелген популяциясына, бақылау тобының жоқтығына, 168 аптаға дейін қолдану жөніндегі нұсқаудың жоқтығына,атрипламен емнің қысқа ұзақтығына, сондай-ақ тиісті статистикалық талдаулардың жоқтығына байланысты клиникалық маңызына әкелмейді ыңғайлы деп есептелмеген. Бұл кеңейту кезінде вирусологиялық жауапта және 144 және 168 апталар арасында CD4 жасушаларының көлемінде статистикалық маңызы бар ерекшеліктер байқалғанын айта кеткен жөн. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Ұқсас тәсілмен GS-US-164 -0107 зерттеулерінің нәтижелері емдеу курсынан өткен вирусологиялық бақыланатын пациенттерде күніне екі рет ламивудин / зидовудин + эфавиренз қабылдау режимінен күніне бір рет Эмтрицитабин / тенофовир DF + эфавиренз (екі таблетка) қабылдау режиміне ауысу вирусологиялық басуды және иммундық функцияны қолдаумен байланысты болған. Дәрілік препараттарды тамақты ескерусіз қабылдауға болады; дегенмен оны кез келген жағдайда қабылдайтын пациенттердің үлесі туралы деректер ұсынылған жоқ. Дегенмен егер нақты вирусологиялық бәсеңдетілген пациенттерге ауысу мүмкіндігін қарастырса, онда зерттеу нәтижелері көп сенім арттырады. Пациенттердің көбінде бастапқы деңгейде бастапқы вирусологиялық басеңдету бар болған және оны тіпті 50 көшірме/мл бастап қалыдғана кезде қолдаған. Сенімді үзілістің төменгі шегі 95% бірде бір негізгі зерттеулерде -5% аспаған. Қауіпсіздік Кең маркетингтен кейінгі деректер Atripla түпнұсқалық препараттын құрамындағы үш белсенді заттар үшін жиналған. Пациенттерде (клиникалық зерттеулер, маркетингтен кейінгі тәжірибе) ең бекітілген біріктірілімі үшін қауіпсіздік бойынша шектеулі деректер ұсынылған. Негізінен, хабарланатын типтер және осы деректер жиынтығынан жағымсыз құбылыстардың, оның ішінде ерекше назар білдіретін жағымсыз құбылыстарға қатысты жиілігі жекелеген компоненттердің белгілі жағымсыз бейіндерімен үйлесімді. Жекелеген белсенді заттар үшін белгілі қауіпсіздіктің ерекше проблемалары ОЖЖ үшін уыттылықтан және бөртпеден (эфавиренз), бүйрек және сүйек уыттылығын (тенофовир DF), сондай-ақ гипепигментациямен митохондриялық уыттылықты (эмтрицитабин) қамтиды. Ерікті дені сау адамдарда биобаламалылықты зерттеуде зерттелетін топтарда көптеген жағымсыз реакциялар тіркелген, бұл ретте жағымсыз реакциялардың кейбір түрлері тестілік композицияны қабылдаған субъектілерде ғана орын алған, мысалы, гипоэстезия, диарея, іштің ауыруы, миалгия және демікпе. Сондай-ақ Atripla бір бірреттік дозасын қабылдағаннан кейін тестіленетін және бақылау топтары (АЛТ, глюкозадағы, Na, Hb және несеп талдауындағы өзгерістер) арасында зертханалық деректерде құжаттандырылған ерекшеліктер ерекше назар аудартады. Бұл зерттеу бала туу әлеуеті бар көптеген дені сау әйелдерді қамтыған; осы зерттеудің барысында ұзақтығы екі айдан кем екі жүктілік (және түсік тастау) тіркелген. Эфавиренз жануарларда айқын тератогендік әсері бар агент болып табылатынын ескере отырып, Atripla пайдаланумен жүктілік мазасыздықты туындатады, сондықтан өнім туралы ақпаратқа тек қана емдеу кезінде емес, емді тоқтатқаннан кейін 12 апта мерзімге дейін тиімді екілік контрацептивтік шараларды пайдалануды ұсынуды қоса, жүктілік туралы қосымша ескерту қосылған. Қауіпсіздік бойынша деректер базасынан клиникалық сынақтарда хабарланған және маркетингтен кейінгі барлық жағымсыз әсерлер ОХЛП кірген. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | АИТВ-1-инфекциясын, CHMP емдеу үшін эфавиренз, эмтрицитабин және тенофовир DF біріктірілімінің тиімділігі мен қауіпсіздігін мойындай отырып, дегенмен «күніне бір рет бір таблетка» ыңғайлылығы бекітілген доза біріктірілімінің компоненттерінің бірінің төмендетілген биожетімділігі үшін төмен тиімділігінен асады. Бекітілген дозамен біріктірілімде тенофовир ТД тағайындауды өзгеріссіз клиникалық маңызының жоқтығын көрсететін баламалы деректер ұсынылған жоқ. Бекітілген дозалармен біріктірілімде тенофовирдің тиімділігіне тамақтың елеусіз ықпал етуі туралы болжамды растау үшін қазіргі уақытта бекітілген SmPC сәйкес енгізілетін ашығу және жекелеген заттар шартында Atripla арасындағы салыстыру жүргізуге мүмкіндік беретін салыстырмалы зерттеу жүргізу қажет. |
| 2.4 | Пайда-қауіпті бағалау | Дәрігердің тағайындауына сәйкес қолданған және нұсқаулықты сақтаған жағдайда пайда/қауіп арақатынасы жағымды. Үш айдан астам жүргізілетін антиретровирустық емнің құрамында <50 көшірме/мл РНК АИТВ-1 деңгейіне дейін вирустың бәсеңдетумен 18 жастан асқан және одан үлкен ересектерде адамның иммунитет тапшылығының вируснан-1 (АИТВ-1) туындаған инфекцияны емдеу үшін көрсетілген. Алдыңғы емдеудің нәтижесінде пациенттер емдеудің вирусологиялық тиімсіздігін сезінбеуі тиіс және олардың бірінші антиретровирустық емдеуіне дейін Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовир препаратының құрамындағы үш компоненттің кез келгеніне елеулі резистенттілікті көрсететін мутациямен вирустық штаммдарды жұқтыруы тиіс.  Пайда/қауіп арақатынасын бағалауды ескере отырып, препаратты қосымша затқа немесе дәрілік препараттың компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдықта; ауыр бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью-Туркотт шкаласы бойынша С классы); терфенадинмен, астемизолмен, цизапридпен, мидазоламмен, триазоламмен, пимоэидмен, бепридилмен, спорыньи алкалоидтарымен бірге қолданған кезде (мысалы, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин немесе метилэргоновин) тағайындау ұсынылмайды. Р450 (СҮР) 3А4 цитохромымен эфавиренза бәсекелестігі осы препараттардың метаболизмін бәсеңдетуге және күрделі жәненемесе өмірге қауіп төндіретін жағымсыз реакциялардың (мысалы, жүрек аритмиясы, ұзақ седативті әсер немесе тыныс алудың бәсеңдеуі) пайда болуы үшін алғышарттардың пайда болуына әкелуі мүмкін; вориконазолмен бір уақытта қолдану. Эфавиренз қан плазмасындағы вориконазолдың концентрациясын елеулі төмендетеді, сол уақытта вориконазол сондай-ақ қан плазмасындағы эфавирензаның концентрациясын елеулі арттырады. Себебі Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовир дозасы бекітілген біріктірілген препарат болып табылады, эфавиренздің дозасын түзету мүмкін емес; құрамында шілтер жапырақты шайқурай (Hypericum perforatum) бар өсімдік тектес препараттармен бір уақытта қолдану қан плазмасындағы концентрацияның ықтимал төмендеуіне және эфавиреннің клиникалық тиімділігінің төмендеуіне байланысты; |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | кенеттен өлімге генетикалық бейімділігі немесе электрокардиограммада QT аралығының ұзару синдромының туа біткен формасы немесе QT аралығын арттыратын кез келген басқа клиникалық ауруы, анамнезде симптоматикалық жүрек аритмиясы немесе клиникалық маңызы бар брадикардиямен немесе сол жақ жүрекшенің шығыс фракциясының төмендеуімен бірге жүретін іркілісті жүрек жеткіліксіздігі; электролиттік баланстың ауыр бұзылулары, мысалы гиперкалиемия немесе гипермагниемия бар пациенттерде қолдану; QT аралығын арттыратын дәрілік препараттармен QT (проаритмогендік препараттар) бір уақытта қолдану. Бұл препараттарға: IA және III кластағы антиаритмиялық препараттар; нейролептиктер, антидепрессанттар; мынадай класстағы кейбір препараттарды қоса, кейбір антибиотиктер: макролидтер, фторхинолондар, имидазол және триазол зеңге қарсы препараттар; кейбір седативті емес антигистаминдер (терфенадин, астемизол); цизаприд; флекаинид; кейбір малярияға қарсы препараттар; метадон кіреді. |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау | |

|  |  |
| --- | --- |
| Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Тіркеу дерекнамасында 1-модульде фармакологиялық қадағалау жүйесінің егжей-тегжейлі сипаттамасы Крка д. Ново место және оның филиалдары. №1 нұсқа / 2011ж. 18 шілдедегі 23.Дайындаған Ирена Орел ЕС-QPPV, медициналық зерттеулер және фармакологиялық қадағалау бөлімінің басшысы.  Аты, орналасқан орны және байланыс деректері EU-QPPV: д-р Ирена Орел, Крка, Траварна здравил, д., Д., Ново место медициналық зерттеулер және фармакологиялық қадағалау бөлімінің басшысы.  Орналасқан орны: Словения, Dunajska cesta 56, 1001 Любляна.  Байланыс ақпараты QPPV: Телефон: +386 1 475 1484  24-сағат қолжетімді ұялы телефон: +386 31 688 256  Факс: +386 1 4361 266  Электрондық пошта: irena.orel@krka.biz  QPPV 24 сағаттық негізде ЕО реттеуші органдары үшін жұмысқа жауап береді.  Фармакологиялық қадағалау бойынша бас учаскенің мекенжайы: Крка (Krka, d. d.), Ново место (Novo mesto), медициналық зерттеулер және фармакологиялық қадағалау бөлімі, Dunajska 561001, Любляна, Словения.  Тіркеу дерекнамасында 1-модульде ҚР фармакологиялық қадағалауға жауапты тұлғаны тағайындау туралы «КРКА Казахстан» ЖШС бұйрығы ұсынылған.  Айбек Хасанов  Байланыстар: +7 (701) 081-03-39  Электрондық мекенжайы: aibek.khassanov@krka.biz  Телефон 24/7: +7 (701) 081-03-39  Мекенжайы: 050059, Алматы қ-сы, «Нұрлы-Тау» бизнес-орталығы, Әл-Фараби д-лы 19, 1б-корпусы, 2-қабат, 207-кеңсе.  Дерекнамада ЕАЭО УЛФ ЖӘНЕ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАДАҒАЛАУДЫҢ БАР БОЛУЫ ТУРАЛЫ ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ДЕКЛАРАЦИЯСЫ БАР.  Өтініш беруші «КРКА-РУС» ЖШҚ: Еуразиялық экономикалық одақтың 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Дәрілік заттардың айналысының бірыңғай қағидаттары және айналысы қағидалары туралы келісімнің 12-бабына сәйкес міндеттер мен тапсырмаларды орындауға қажетті құралдардың бар екендігін растайды; оның иелігінде қызметтері 24 сағат бойы қолжетімді фармакологиялық қадағалауға жауапты білікті тұлға бар. Анна Евхаритская, ЕАЭО фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға, «КРКА-РУС» ЖШҚ. Тіркеу дерекнамасында Германияның реттеуші органдары үшін дайындалған қауіптерді басқару жоспарына қатысты декларация ұсынылған. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Клиникаға дейінгі аспектілер |  |
| 2.6 | Босатылу шарттары | Босатылу шарттары. Рецепт бойынша. |