

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті
Төрағасының
2017 жылғы «22» желтоқсан
№N012476 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Резолста®

▼ Осы дәрілік зат қосымша бақылау заты болып табылады. Осы шама қауіпсіздік жөніндегі жаңа ақпаратты дереу анықтауға мүмкіндік береді. Дәрігерлерден препараттың пайда болған кез келген жағымсыз реакцияларын мәлімдеп отыруды сұраймыз.

Саудалық атауы
Резолста®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Жоқ

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Құрамы

1 таблетканың құрамында

белсенді заттар - 867.28 мг дарунавир этанолаты (800.00 мг дарунавирге баламалы), 288.00 мг кобицистат (абсорбцияланбаған 150.00 мг кобицистат)

қосымша заттар: гипромеллоза 2910 15 мПа·с, микрокристалды силикатталған целлюлоза, кросповидон (В типі), магний стеараты,

қабықтың құрамы: бояғыш зат OPADRY® II 85F140053 қызғылт (ішінара гидролизденген поливинил спирі; макрогол/полиэтиленгликоль 3350, титанның қостотығы (Е 171), тальк, темірдің қызыл тотығы (Е 172), темірдің қара тотығы (Е 172)).

Сипаттамасы

Қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған, сопақша пішінді, бір жақ бетінде «TG» өрнегі және басқа жақ бетінде «800» жазуы бар таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. АИТВ-инфекцияларын емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттар біріктірілімі. Дарунавир және кобицистат.

АТХ коды J05AR14

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Жүргізілген зерттеулерде Резолста® препараты мен бірге қабылданатын күніне бір реттік 800/100 мг дарунавир/ритонавирдің арасындағы биожетімділік тепе-тең жағдайда және тамақ ішуден кейін дені сау адамдарда дарунавирдің белсенділігіне ұқсас болатындығын көрсетті. Резолста® препараты мен біріктірілген 800/150 мг дарунавир/кобицистат емінің арасындағы биоэквиваленттілік дені сау пациенттерде тепе-тең жағдайда және ашқарынға анықталды.

Сіңірілуі

Дарунавир және кобицистат

Бір реттік 600 мг дарунавирді пероральді түрде қабылдаған кездегі абсолютті биожетімділік шамамен 37% құрайды.

Резолста® препаратын пероральді қабылдаудан кейін дені сау адамдарда дарунавир тез сіңірілді. Плазмада дарунавир ең жоғары концентрацияға кобицистаттің қатысуымен әдетте 3-тен 4.5 сағатқа дейінгі диапазонда жетеді. Резолста® препаратын пероральді қабылдаудан кейін дені сау еріктілерде плазмадағы кобицистаттың ең жоғары концентрациясы препаратты қабылдағаннан кейін 2-ден 5 сағатқа дейінгі диапазонда байқалды.

Препаратты тамақпен бірге қабылдағанда дарунавирдің салыстырмалы әсері, ашқарынға қабылдағанмен салыстырғанда, 1.7 есе жоғары болды. Осыған орай, Резолста® таблеткаларын тамақпен бірге қабылдау ұсынылады. Тамақтың түрі Резолста® препаратының әсеріне ықпалын тигізбейді.

Таралуы

Дарунавир

Дарунавир плазма ақуыздарымен шамамен 95%-ға байланысады. Дарунавир негізінен плазмалық α 1-қышқыл гликопротеинмен байланысады. Вена ішіне енгізгеннен кейін дарунавирдің таралу көлемі 88.1 ± 59.0 л (орташа \pm СО) құрайды және күніне екі рет 100 мг ритонавир болған жағдайда 131 ± 49.9 л (орташа \pm СО) дейін жоғарылайды.

Кобицистат

Кобицистат адамның плазма ақуыздарымен 97 - 98%-ға байланысады, және плазмадағы препарат концентрациясының қандағы концентрацияға орташа арақатынасы шамамен 2 құрады.

Метаболизмі

Дарунавир

Адам бауырының микросомаларына жасалған *in vitro* эксперименттер дарунавирдің көбіне тотығу метаболизміне ұшырайтындығын көрсетті. Дарунавир СҮР цитохромының жүйесімен қарқынды түрде, және СҮР3А4 изоферментімен іс жүзінде толық метаболизденеді. ¹⁴С-дарунавирді зерттеу ритонавирдің бір реттік дозасын 400/100 мг дарунавирмен бірге қабылдаудан кейін радиоактивтіліктің үлкен бөлігінің негізгі белсенді затпен байланысты болатынын көрсеткен. Дарунавирдің, ең жоқ дегенде, тотықтырғыш 3 метаболиті идентификацияланды; дарунавирдің жабайы типті АИТВ қарсы белсенділігі, ең жоқ дегенде, 10 есе аз.

Кобицистат

Кобицистат үлкен дәрежеде СҮР3А - және аз дәрежеде СҮР2D6 арқылы болатын тотығумен метаболизденеді, және глюкуронидацияға ұшырамайды. ¹⁴С-кобицистатты пероральді енгізуден кейін плазмадағы айналымдағы радиоактивтіліктің 99%-ы өзгермеген кобицистатты құрады. Несепте және нәжісте метаболиттердің төмен деңгейі байқалады және кобицистаттың СҮР3А-тежегіш белсенділігіне мүмкіндік бермейді.

Элиминациясы

Дарунавир

400/100 мг ¹⁴С-дарунавирді және ритонавирді қабылдағаннан кейін енгізілген ¹⁴С-дарунавир дозасының шамамен 79.5%-ы және 13.9%-ы, сәйкесінше, нәжіспен және несеппен бірге бөлініп шықты. Өзгермеген дарунавир нәжісте және несепте енгізілген дозаның шамамен 41.2%-ын және 7.7%-ын құрады. Дарунавирдің терминальді фазасының жартылай шығарылу кезеңі препаратты ритонавирмен біріктіріп қолданғанда 15 сағатқа жуықты құрады.

Вена ішіне монопрепарат (150 мг) түрінде қолданғанда және ритонавирдің төмен дозасымен бірге қолданғанда дарунавирдің клиренсі, сәйкесінше, сағатына 32.8 л және сағатына 5.9 л құрады.

Кобицистат

¹⁴С-кобицистатты ішке қабылдағаннан кейін дозаның 86%-ы және 8.2%-ы, сәйкесінше, нәжіспен және несеппен бірге шығарылады. Резолста® препаратын қабылдаудан кейін терминальді фазаның жартылай шығарылуының орташа плазмалық кезеңі шамамен 3-4 сағатты құрайды.

Ерекше топтар

Балалар

Резолста® препаратының фармакокинетикасы балаларда зерттелген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Дарунавир

Препаратты пациенттердің осы тобына қолдану жөніндегі ақпарат шектеулі. АИТВ-инфекциясымен науқастарда популяциялық фармакокинетикалық талдау АИТВ-инфекциясымен науқастарда (N = 12, жасы ≥65 жас) дарунавирдің фармакокинетикасы зерттелген жас диапазонында (18-ден 75 жасқа дейін) елеусіз ғана айырмашылық болатынын көрсетті. Ал сол кезде 65 жастан асқан пациенттерде шектеулі ғана деректер болды.

Кобицистат

Кобицистаттың фармакокинетикасы егде жастағы (65 жастағы және одан үлкен) пациенттерде ақырына дейін зерттелген жоқ.

Жынысы

Дарунавир

Популяциялық фармакокинетикалық талдау әйел жынысты АИТВ-инфекциямен науқастарда әйелдерде дарунавирдің (16.8%) әсері, әйел жынысты АИТВ-инфекциямен науқастардағы әсерімен салыстырғанда, біршама жоғары болатындығын көрсетті. Осы айырмашылық клиникалық тұрғыдан маңызды деп саналмайды.

Кобицистат

Кобицистатта жынысқа байланысты клиникалық тұрғыдан маңызды фармакокинетикалық айырмашылық байқалған жоқ.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Резолста® препараты бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде зерттелген жоқ.

Дарунавир

¹⁴C-дарунавирдің ритонавирмен массасының теңгерімін зерттеу нәтижелері дарунавирдің қабылданған дозасының 7.7%-ға жуығының несеппен бірге өзгермеген күйінде шығарылатындығын көрсетті.

Дарунавир бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарда зерттелмесе де, популяциялық фармакокинетикалық талдау дарунавирдің фармакокинетикасы бүйректің орташа жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 30-60 мл/мин, N=20) бар АИТВ жұқтырған пациенттерде айтарлықтай өзгермегенін көрсетті.

Кобицистат

Кобицистаттың фармакокинетикасын зерттеу АИТВ-1 жұқтырмаған, бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі минутына 30 мл-ден төмен) пациенттерде жүргізілді. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде, дені сау пациенттермен салыстырғанда, кобицистаттың бүйректік төмен клиренсіне сәйкес, кобицистаттың фармакокинетикасында маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ.

Бауыр жеткіліксіздігі

Резолста® препараты бауыр жеткіліксіздігі бар науқастарда зерттелген жоқ.

Дарунавир

Дарунавир негізінен бауырда метаболизденіп, шығарылады. Көп реттік дозаларын қабылдауға зерттеу дарунавирді ритонавирмен бірге, сәйкесінше, 600 мг және 100 мг дозаларда күніне екі рет қолданғанда бауырдың аздаған (Чайлд-Пью бойынша А класс, N = 8) және орташа (Чайлд-Пью бойынша В класс, N=8) жеткіліксіздігі бар пациенттерде дарунавирдің плазмадағы жалпы концентрациясы дені сау пациенттердегі концентрацияға ұқсас болатындығын көрсетті. Дегенмен, байланыспаған дарунавирдің концентрациялары, сәйкесінше, шамамен 55%-ға (Чайлд-Пью бойынша А класс) және 100%-ға (Чайлд-Пью бойынша В класс)

жоғары болды. Концентрациялардың осы жоғарылауының клиникалық маңыздылығы белгісіз, сондықтан дарунавир/ритонавирді сақтықпен пайдаланған жөн. Дарунавирдің фармакокинетикасына бауырдың ауыр жеткіліксіздігінің ықпалы зерттелген жоқ.

Кобицистат

Кобицистат негізінен бауырда метаболизденіп, шығарылады. Кобицистаттің фармакокинетикасына зерттеулер АИТВ-1 жұқтырмаған, бауырдың орташа жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью бойынша В класс) бар пациенттерде жүргізілді. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде кобицистаттың фармакокинетикасында, дені сау пациенттермен салыстырғанда, клиникалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ. Бауырдың ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі жеткіліксіздігі бар пациенттерде Резолста® препаратының дозасын түзету қажет емес. Кобицистаттің фармакокинетикасына бауырдың ауыр жеткіліксіздігінің (Чайлд-Пью бойынша С класс) ықпалы зерттелген жоқ.

В және/немесе С гепатитімен ко-инфекциясын жұқтыру

Дарунавирдің және кобицистаттың фармакокинетикасына В және/немесе С гепатиті вирусының ықпал ету дәрежесін анықтау үшін клиникалық зерттеулерден алынған фармакокинетикалық деректер жеткіліксіз.

Фармакодинамикасы

Резолста® препараты антиретровирустық дәрілік зат дарунавирдің белгіленген дозалары мен кобицистаттың фармакокинетикалық қасиеттерінің күшейткішінің біріктірілімі болып табылады.

Әсер ету механизмі

Дарунавир адам иммун тапшылығы вирусының 1-ші типі (АИТВ-1) протеазасының димеризациясының және катализдік белсенділігінің тежегіші болып табылады (K_D 4.5×10^{-12} М). Ол вирус жұқтырған жасушаларда АИТВ Gag-Pol полипротеиндерінің ыдырауын селективті түрде тежеп, жетілген вирус бөлшектерінің түзілуіне кедергі жасайды.

Кобицистат бұл Р450 цитохромының қосалқы туысы СҮР3А-ың қайтымсыз тежегіші. СҮР3А арқылы жүретін метаболизмінің кобицистатпен тежелуі дарунавир сияқты СҮР3А субстраттарының жүйелік әсерін арттырады, өйткені шектеулі биожетімділігіне және СҮР3А-ға тәуелді метаболизмінің салдарынан жартылай шығарылу кезеңінің қысқаруына жағдай жасайды.

Вирустарға қарсы *in vitro* белсенділігі

Дарунавир Т-жасушаларының өсірінділеріндегі, адамның шеткері қанының мононуклеарлы жасушаларындағы және адамның ЕС₅₀ мәндерінің медианалары 1.2-ден 8.5 нмольге дейінді (0.7-5.0 нг/мл) құрайтын моноциттеріндегі/макрофагтарындағы жедел инфекцияларда зертханалық штаммдарға және АИТВ-1 клиникалық изоляттарына және АИТВ-2 зертханалық штаммдарына қатысты белсенділіке ие. Дарунавир жартылай ең жоғары тиімді концентрацияларының (ЕС₅₀) мәндері 0.1-ден аздан 4.3 нмольге дейінгі М (А, В, С, D, E, F, G) тобының және О тобының АИТВ-1 алғашқы изоляттарының кең ауқымына қатысты *in vitro* вирусқа

қарсы белсенділікке ие болды. Осы EC_{50} мәндері цитоуытты концентрацияның 87 мкмольден бастап 100 мкмольден астамға дейінгі диапазонынан 50% төмен болды.

Кобицистаттың АИТВ-1 қатысты вирусқа қарсы белсенділігі жоқ және дарунавирдің вирусқа қарсы белсенділігімен бәсекелеспейді.

Резистенттілігі

Дарунавирға резистентті жабайы типті АИТВ-1 вирусының штаммдарына *in vitro* селекция ұзақ уақыт (3 жылдан астам) жүргізілді. Селекциядан кейін вирус 400 нмоль/л-ден астам концентрацияларда дарунавирдің қатысуымен өсуге қабілетсіз болды. Дарунавирге сезімталдығының төмендеуін (диапазон: 23-50 есе) көрсеткен осыған ұқсас жағдайларда селекцияланған вирустардағы протеаза генінде 2-ден 4-ке дейін алмасқан амин қышқылдары болды. Шығарылған вирустардың дарунавирге сезімталдығының төмендігі осы протеаза мутацияларының пайда болуымен түсіндірілмейді.

Резолста[®] препаратының резистенттілігінің бейіні дарунавирмен жүзеге асырылған. Кобицистаттың вирусқа қарсы белсенділігі жеткіліксіз болғандықтан, АИТВ резистенттілігінің қандай да болсын мутациясын таңдамайды. Резолста[®] препараты резистенттілігінің бейіні бұрын ем (ARTEMIS) қабылдамаған және ем (ODIN) қабылдаған пациенттерде даунавирмен/ритонавир үйлесімімен жүргізілген III фазадағы екі зерттеумен, және бұрын ем қабылдамаған пациенттерді және бұрын ем қабылдаған пациенттерді емдеген кездегі GS-US-216-130 сынақтардан 48 апта ішінде алынған деректер талдамасымен айғақталады.

АИТВ-1 резистентті вирусы дамуының төмен көрсеткіштері бұрын антиретровирусты ем қабылдамаған, алғаш Резолста[®] препаратымен немесе күніне бір рет 800/100 мг дарунавирді/ритонавирді басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп ем қабылдаған пациенттерде, және бұрын антиретровирустық ем қабылдаған және арунавирге резистенттілікпен астасқан мутациялары жоқ, Резолста[®] препаратын немесе күніне бір рет 800/100 мг дарунавир/ритонавирді басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп ем қабылдаған пациенттерде байқалды. Зерттеулер АИТВ-1 протеаза мутацияларының дамуын және ақырғы нүктеде вирусологиялық тиімділік болмаған кездегі АИТВ протеаза тежегіштеріне (ПТ) сезімталдықтың жоғалуын көрсеткен.

Айқаспалы резистенттілігі

GS-US-216-130 зерттеулерде вирусологиялық тиімділік болмаған кезде басқа АИТВ протеаза тежегіштеріне айқаспалы резистенттілік байқалған жоқ.

Қолданылуы

Басқа антиретровирустық дәрілік заттармен біріктірілген Резолста[®] препараты 18 жастағы және одан үлкен ересек пациенттерде адамның иммун тапшылығы вирусы (АИТВ-1) инфекциясын емдеу үшін қолданылады.

Резолста® препаратын қолдану генотиптік тестілеу нәтижелерімен анықталуы тиіс.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ішке қабылдауға арналған.

Емдеуді АИТВ инфекцияларын емдеу тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс. Дарунавирдің және кобицистаттың толық дозасын алу үшін таблеткаларды тұтастай жұтқан жөн.

Резолста® препаратын тамақтанудан кейін 30 минуттан соң қабылдау қажет.

Резолста® препаратымен емдеуді бастағаннан кейін пациенттер емдеуші дәрігердің нұсқауынсыз дозаны өзгертпеуі немесе емдеуді тоқтатпауы тиіс.

Бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған пациенттер

Ұсынылатын доза тамақтанудан кейін 30 минут ішінде күніне бір рет Резолста® препаратының бір таблеткасын құрайды.

Бұрын антиретровирустық ем қабылдаған пациенттер

Ұсынылатын доза бұрын антиретровирустық дәрілік заттар қабылдаған, бірақ АИТВ-1 РНҚ плазмалық концентрациясы $<100\ 000$ көшірме/мл және CD4+ жасушалар саны ≥ 100 жасуша $\times 10^6$ /л дарунавирге (DRV-RAM)* резистенттілігімен астасқан мутациялары жоқ пациенттерде тамақтанудан кейін 30 минут ішінде күніне бір рет Резолста® препаратының бір таблеткасын құрайды.

* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Бұрын антиретровирустық дәрілік заттар қабылдаған барлық қалған пациенттерге немесе АИТВ-1 генотипін генотиптік тестілеу нәтижелері жоқ болғанда, Резолста® препараты пайдалануға ұсынылмайды және басқа антиретровирустық емді қолдану ұсынылады.

Дозаны өткізіп алған жағдайдағы нұсқаулар

Егер Резолста® таблеткаларын әдеттегі уақытта қабылдауды өткізіп алғанға 12 сағат толмаған болса, онда пациент Резолста® препаратының тағайындалған дозасын тамақтану кезінде мүмкіндігінше тезірек қабылдауы тиіс. Егер таблетканы әдеттегі уақытта қабылдауды өткізіп алғанына 12 сағаттан астам уақыт өтсе, онда өткізіп алған дозаны қабылдамағаны жөн, және пациент препаратты қабылдаудың әдеттегі режимін қайта жаңғыртуы тиіс.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Резолста® препаратын 65 жастан асқан пациенттерге қолдану жөнінде деректер шектеулі, сондықтан препаратты пациенттердің осы тобында сақтықпен пайдаланған жөн.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Резолста® препаратын бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану жөнінде фармакокинетикалық деректер жоқ.

Дарунавир және кобицистат бауырда метаболизденеді. Дарунавир/ритонавир біріктіріліміне және кобицистатқа жүргізілген жекелеген сынақтар бауыр функциясының аздаған (Чайлд-Пью бойынша А класс) немесе орташа (Чайлд-Пью бойынша В класс) жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзетуді қажет етпейді деп болжап отыр, алайда Резолста® препаратын осы пациенттерге сақтықпен қолданған жөн.

Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде дарунавирді немесе кобицистатты қолдануға қатысты деректер жоқ. Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі дарунавирдің және/немесе кобицистаттың әсер етуінің артуына және оның қауіпсіздік бейінінің нашарлауына әкеп соғуы мүмкін. Осылайша, Резолста® препараты бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью бойынша С класс) бар пациенттерде пайдалануға ұсынылмайды.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Кобицистат креатининнің өзекшелік секрециясын тежеу есебінен креатинин клиренсін төмендететіні анықталды. Резолста® препаратын креатинин клиренсі минутына 70 мл-ден аз болатын пациенттерге, егер бір мезгілде қолданылатын дәрілердің (мысалы, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил фумараты немесе адефовир дипивоксил) дозасын креатинин клиренсіне негіздей отырып түзету қажет болса, тағайындамаған.

Кобицистаттың және дарунавирдің бүйрек арқылы өте мардымсыз шығарылатынын ескерер болсақ, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде аса сақтық шараларын қолдану немесе Резолста® препаратының дозасын түзету қажет емес. Дарунавирді, кобицистатты немесе олардың біріктірілімін қолдану диализде жүрген пациенттерде зерттелген жоқ, және соған сәйкес осы пациенттер үшін нұсқаулар да жоқ. Нақтырақ ақпарат алу үшін кобицистатты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Балалар

Резолста® препаратын балаларға қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейініне қысқаша сипаттама

Резолста® препараты қауіпсіздігінің жалпы бейіні кобицистатпен немесе ритонавирмен күшейген дарунавирдің және кобицистаттың клиникалық сынақтарынан алынған қолда бар деректерге және дарунавир/ритонавир біріктірілімінің тіркеуден кейінгі деректеріне негізделген. Көптеген жағдайларда мәлімделген жағымсыз реакциялардың дарунавирмен, ритонавирмен, кобицистатпен, АИТВ-инфекцияларды емдеу үшін пайдаланылатын дәрілік заттардың кең ауқымымен байланысты екендігі/еместігі, немесе негізгі аурудың дамуының нәтижелері болып табылатыны анық емес.

Резолста® препаратының құрамында дарунавир және кобицистат бар болғандықтан, дәрілік заттардың құрамындағылардың әрқайсысымен байланысты жағымсыз реакциялар пайда болуы мүмкін.

Дарунавирдің/ кобицистаттың GS-US-216-130 III фазадағы клиникалық зерттеулер кезінде пациенттердің 66.5%-ында, ең жоқ дегенде, бір жағымсыз әсері байқалған. Орташа ұзақтығы 58.4 апта болды. Өте көбірек таралған жағымсыз әсерлері диареяны (28%), жүректің айнуын (23%) және бөртпені (16%) құрайды. Күрделі жағымсыз әсерлері қант диабетін, аса жоғары сезімталдықты (дәріге), иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромын, бөртпені және құсуды қамтиды. 2 (0.6%) пациенттегі бөртпені қоспағанда, барлық осы күрделі жағымсыз реакциялар бір пациентте (0.3%) байқалды.

Дарунавирді/ритонавир үйлестірілген зерттеуде бұрын күніне екі рет 600/100 мг дарунавирмен/ритонавирмен үйлесімде ем қабылдаған пациенттердің 51.3%-ында, ең жоқ дегенде, 1 жағымсыз реакция байқалды. Пациенттерді емдеудің жалпы орташа ұзақтығы 95.3 аптаны құрады.

Клиникалық сынақтар барысында кездейсоқ мәлімдемелер түрінде байқалған өте көбірек таралған жағымсыз әсерлерге мыналар жатады: диарея, жүректің айнуы, бөртпе, бас ауыру және құсу. Өте кең таралған күрделі реакциялар: бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит және пирексия.

96 апталық ем талдауы, бұрын ем қабылдаған пациенттерде күніне бір реттік 800/100 мг дарунавирдің/ ритонавирдің қауіпсіздік бейіні, бұрын ем қабылдамаған пациенттерде жиі байқалатын жүректің айнуын қоспағанда, бұрын ем қабылдаған пациенттерде күніне екі рет 600/100 мг дарунавирдің/ ритонавирдің қауіпсіздік бейінімен ұқсас болатынын көрсеткен. Бұл қарқындылығы елеусіз дәрежедегі жүректің айнуы жағдайы болды. 192 апталық ем талдауы күніне бір рет 800/100 мг дарунавирмен/ритонавирмен емдеудің орташа ұзақтығы 162.5 аптаны құраған, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған пациенттерде қауіпсіздігіне қатысты жаңа деректер табылмаған.

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізімі

Жағымсыз реакциялар ағзалар жүйесінің класы (АЖК) және көрініс беру жиілігі бойынша берілген. Әрбір санатта жағымсыз реакциялар біліністерінің жиілігі көрініс беру ауырлығының төмендеу ретімен берілген. Пайда болу жиілігінің санаттары былайша белгіленеді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 < 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000 < 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000 < 1/1000$), және белгісіз (жиілігіне қолда бар деректермен баға беру мүмкін емес)

Дарунавирді/кобицистатты қабылдаған кездегі ересек пациенттердегі жағымсыз реакциялар

MedDRA бойынша ағзалар жүйесінің	Жағымсыз реакция
----------------------------------	------------------

класы, көрініс беру жиілігі	
<i>Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар</i>	
жиі	(дәрілік) аса жоғары сезімталдық
жиі емес	Иммундық қалпына келудің қабыну синдромы
<i>Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар</i>	
жиі	анорексия, кант диабеті, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия
<i>Психикалық бұзылыстар</i>	
жиі	аномальді түс көрулер
<i>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар</i>	
өте жиі	бас ауыру
<i>Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар</i>	
өте жиі	диарея, жүректің айнуы
жиі	құсу, іштің ауыруы, іштің кебуі, диспепсия, метеоризм, ұйқы безі ферменттерінің жоғарылауы
жиі емес	Жедел панкреатит
<i>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар</i>	
жиі	бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы
жиі емес	гепатит*, цитолитикалық гепатит*
<i>Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар</i>	
өте жиі	бөртпе (соның ішінде макулярлы, макулопапулезді, папулезді, эритематозды, қыштын бөртпе, жайылған бөртпе және аллергиялық дерматит)
жиі	ангионевроздық ісіну, қышыну, есекжем
сирек	дәрілік препаратқа эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен бірге болатын реакция*, Стивенс-Джонсон синдромы*
белгісіз	уытты эпидермальді некролиз*, жайылған жедел экзантематозды пустулез*
<i>Қаңқа-бұлшық ет және дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар</i>	
жиі	миалгия
жиі емес	остеонекроз*
<i>Ұрпақ өрбіту және сүт безі тарапынан бұзылулар</i>	
жиі емес	гинекомастия*
<i>Жалпы сипаттағы асқынулар және енгізген жердегі реакция</i>	
жиі	шаршау
жиі емес	астения
<i>Зертханалық және аспаптық деректер</i>	
жиі	қанда креатинин деңгейінің жоғарылауы

* дарунавирге/кобицистатқа жасалған клиникалық сынақтарда препаратқа осы жағымсыз реакциялар мәлімделген жоқ, бірақ дарунавирмен/ритонавирмен емдеу кезінде байқалды, және дарунавирмен/кобицистат біріктірілімімен емдеу кезінде күтілуі мүмкін.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Бөртпе

Дарунавирмен/ритонавирмен үйлесімде және
дарунавирмен/кобицистатпен үйлесімде жүргізілген клиникалық

зерттеулерде, ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бөртпе негізінен емдеудің алғашқы төрт аптасы ішінде жиі туындаған және емді жалғастырғанда қайтатын болды. Күніне бір рет 800 мг дарунавирмен, күніне бір рет 150 мг кобицистатпен және басқа да антиретровирустық препараттармен үйлесімде бір топта жүргізілген клиникалық зерттеуде бөртпе пайда болуы себебінен, пациенттердің 2.2%-ында емдеу тоқтатылды.

Метаболизмдік параметрлер

Антиретровирустық емдеу кезінде қанда липидтер мен глюкоза деңгейлері жоғарылауы мүмкін.

Тірек-қимыл аппаратын тарапынан бұзылулар

АИТВ протеаза тежегіштерін пайдаланғанда, әсіресе кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштерімен (КТНТ) біріктіргенде креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, бұлшықеттердің ауыруы, миозит және сирек рабдомиолиз жөнінде мәлімдемелер түсті.

Әсіресе көпшілікке танылған қауіп факторлары, жайылған АИТВ инфекциясы бар немесе біріктірілген антиретровирустық емді (БАРЕ) ұзақ қолданып жүрген пациенттерде остеонекроз жағдайларының болғаны жөнінде мәлімдемелер түсті. Осы құбылыстардың жиілігі белгісіз.

Иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы

АИТВ-инфекциясы бар және иммун тапшылығы ауыр пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емді бастаған сәтте симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияға қабыну реакциялары дамуы мүмкін.

Сондай-ақ аутоиммундық бұзылулар (Грейвс ауруы сияқты) байқалды; емдеуді бастағаннан бастап бұзылу симптомдары дамығанға дейінгі уақыт өте құбылмалы, симптомдар емдеуді бастағаннан кейін ай өткен соң көрініс беруі мүмкін.

Гемофилиясы бар науқастардағы қан кету

Антиретровирустық протеаза тежегіштерін қабылдап жүрген, гемофилиясы бар науқастарда кездейсоқ қан кету жағдайларының ұлғаюы жөнінде мәлімдемелер түсті.

Күтілген креатинин клиренсінің төмендеуі

Кобицистат, креатининнің бүйректік өзекшелік секрециясын тежеуі есебінен, болжамды креатинин клиренсін төмендететіні анықталды. Кобицистаттың тежеу әсерінің салдарынан сарысулық креатининнің артуы әдетте 0.4 мг/дл-ден артпайды.

Кобицистаттың сарысулық креатининге әсері бүйрек функциясы қалыпты (есептік шумақтық сүзілу жылдамдығы (еШСЖ) ≥ 80 мл/мин) және бүйрек функциясының жеңілден орташа дәрежеге дейінгі жеткіліксіздігі (еШСЖ: 50-79 мл/мин) бар пациенттерде зерттелді. Кокрофт-Голт (ШСЖ_{КГ}) әдісі бойынша есептелген шумақтық сүзілістің есептік жылдамдығының бастапқы деңгейден өзгеруі бүйрек функциясы қалыпты (-9.9 ± 13.1 мл/мин) және бүйрек функциясының жеңілден орташа дәрежеге дейінгі жеткіліксіздігі (-11.9 ± 7.0 мл/мин) бар пациенттер арасында 150 мг кобицистатпен емдеуді бастағаннан кейін 7 күн ішінде байқалды. Осы

ШСЖ_{КТ} төмендеуі кобицистатты тоқтатқаннан кейін қайтымды болды және шумақтық сүзілістің нақты жылдамдығына ықпалын тигізген жоқ, бұл рентгеноконтрасттылы препарат, йогексолдың клиренсімен анықталады.

еШСЖ_{КТ} төмендеуі 2-ші аптада білінді, ол 48-ші аптаға дейін тұрақты болуы сақталды. Бастапқы деңгейден рШСЖ_{КТ} орташа өзгеруі 2-ші аптада -9.6 мл/мин, және 48-ші аптада -9.6 мл/мин құрады.

Балалар

Резолста[®] препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі балаларда анықталған жоқ.

Басқа да ерекше топтар

В және/немесе С гепатиті вирусының қатарласқан инфекциясы бар пациенттер

В және/немесе С гепатиті вирусының қатар жүретін инфекциясы бар пациенттерде Резолста[®] препаратын қолдану жөніндегі ақпарат шектеулі. Бұрын ем қабылдаған 1968 пациенттің арасында және дарунавирді күніне екі реттік 600/100 мг ритонавирмен біріктіріп қабылдаған 236 пациенттің арасында В немесе С гепатиті вирусының қатар жүретін инфекциясы бары байқалған. Қатарлас инфекциясы бар пациенттер, созылмалы емес вирус гепатиті бар пациенттермен салыстырғанда, бастапқыда және емдеу барысында пайда болған бауыр трансминазалары деңгейінің жоғарылауына бейімірек болды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді заттарға немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью бойынша С класс);
- 18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдер.

Емдік әсері жоғалуы мүмкін болғандықтан, келесі дәрілік заттармен бірге қолдануға болмайды:

- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (құрысуға қарсы дәрілер);
- рифампицин (микобактерияларға қарсы дәрілер);
- шілтер жапырақты шайқурай (*Hypericum perforatum*) (өсімдік текті препараттар).

Ауыр және/немесе өмірге қауіп төндіретін жағымсыз реакциялар дамуы мүмкін болғандықтан, келесі дәрілік заттармен бірге қолдануға болмайды:

- альфузозин (альфа-1-адренорецепторлар антагонисі);
- амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, ранолазин, лидокаин жүйелік қолдануға арналған (аритмияға қарсы/ антиангинальді дәрілер);
- астемизол, терфенадин (антигистаминдік препараттар);
- колхицин, бүйрек және/немесе бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерге пайдаланғанда (подаграға қарсы препараттар);
- рифампицин (микобактерияларға қарсы дәрілер);

- қастауыш туындылары (мысалы, дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилергоновин);
- цизаприд (асқазан-ішек жолының моторикасын жақсартуға арналған дәрілер);
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (психозға қарсы дәрілер/нейролептиктер);
- элбасвир/гразопревир (гепатит С вирусына қарсы тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препарат)
- пероральді қолдануға арналған триазолам, мидазолам (седативтік/ұйықтататын дәрілер);
- силденафил - өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін, аванафил (ФДЭ-5 тежегіштері);
- симвастатин және ловастатин (ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштері);
- тикагрелор (тромбоциттер агрегациясының тежегіші).

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Дәрілік заттардың өзара әрекеттесулеріне сынақтар Резолста® препаратына жүргізілген жоқ. Резолста® препаратының құрамында дарунавир мен кобицистат бар болғандықтан, дарунавирде (ритонавирдің төмен дозасымен біріктіріп) және кобицистатта анықталған өзара әрекеттесулер Резолста® препаратын қабылдау кезінде болуы мүмкін өзара әрекеттесулерді анықтайды. Дарунавирмен/ритонавирмен және кобицистатпен өзара әрекеттесулерге сынақтар ересектерге ғана жүргізілді.

Дарунавир/кобицистат әсер етуі мүмкін дәрілік препараттар

Дарунавир СYP3A тежегіші, СYP2D6 әлсіз тежегіші және P-*gp* тежегіші болып табылады. Кобицистат бұл СYP3A-ның қайтымсыз тежегіші және СYP2D6-ның әлсіз тежегіші. Кобицистат р-гликопротеин (P-*gp*), BCRP, MATE1, OATP1B1 және OATP1B3 тасымалдағыштарын тежейді. Кобицистатты осы тасымалдағыштардың субстраттары болып табылатын дәрілік заттармен бір мезгілде қолдану олармен бір мезгілде қолданылатын дәрілік заттардың плазмалық концентрацияларының жоғарылауына әкелуі мүмкін. Кобицистат СYP1A2, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9 немесе СYP2C19 тежемейді. Кобицистат СYP1A2 СYP3A4, СYP2C9, СYP2C19, UGT1A1, немесе P-*gp* (MDR1) индукцияламайды. Дарунавирді/кобицистатты және негізінен СYP3A метаболизденетін дәрілік заттармен бір мезгілде қолдану олардың емдік әсерін арттыруы немесе ұзартуы мүмкін дәрілік заттардың жүйелік әсерінің артуына әкелуі және жағымсыз реакциялардың дамуына әкелуі мүмкін.

Осылайша, Резолста® препаратын клиренсі СYP3A-ға едәуір дәрежеде тәуелді және жоғары жүйелік әсері күрделі және/немесе өмірге қауіп төндіретін құбылыстарға әкеп соғуы мүмкін (емдік индексі тар) дәрілік заттармен бірге қабылдау ұсынылмайды.

Дарунавирге/кобицистатқа ықпалын тигізетін дәрілік заттар

Дарунавир және кобицистат СҮРЗА метаболизденеді. СҮРЗА белсенділігін индукциялайтын дәрілік препараттар дарунавирдің және кобицистаттың клиренсін арттырады, бұл плазмадағы дарунавир және кобицистат концентрацияларының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін деп жорамданады (мысалы, эфавиренз, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, рифапентин, рифабутин, шілтер жапырақты шайқурай) (төмендегі дәрілермен өзара әрекеттесулер кестесін қараңыз).

Резолста® препаратын және СҮРЗА тежейтін басқа дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану дарунавирдің және кобицистаттың клиренсін төмендетуі және плазмадағы дарунавир мен кобицистат концентрацияларының артуына әкелуі мүмкін (мысалы, кетоконазол және клотримазол сияқты жүйелік азолдар). Бұл өзара әрекеттесулер төменде дәрілермен өзара әрекеттесулер кестесінде сипатталған.

Резолста® препаратын құрамында ритонавир немесе кобицистат бар препараттармен бір мезгілде қабылдамаған жөн. Резолста® препаратын Резолста® препаратының жеке компоненттерімен (дарунавир немесе кобицистат) біріктіріп қабылдамау керек. Резолста® препаратын дозаны арттыруды қажет ететін басқа антиретровирустық дәрілермен біріктіріп қабылдамаған жөн, өйткені мұндай біріктірілімді дозалау жөнінде нұсқаулар анықталған жоқ.

Дәрілермен өзара әрекеттесу кестесі

Резолста® препараты мен антиретровирустық және басқа (антиретровирустық емес) дәрілік заттар арасында болжамды өзара әрекеттесулер төмендегі кестеде берілген және дарунавирмен/ритонавирмен және кобицистатпен байқалған өзара әрекеттесулерге негізделген.

Дарунавирдің өзара әрекеттесу бейіні ритонавирдің немесе кобицистаттың фармакокинетикалық күшейткіш ретінде пайдаланылатынына-пайдаланылмайтынына байланысты, сондықтан дарунавирді қатарласқан препараттармен пайдалану жөнінде әртүрлі нұсқаулар болуы мүмкін. Төмендегі кестеде ритонавирдің төмен дозасымен күшейген дарунавирге арналған нұсқаулардан айырмашылығы бар Резолста® препаратын қолдану жөніндегі нұсқаулар берілген.

БАСҚА ДӘРІЛІК ЗАТТАРМЕН БІР МЕЗГІЛДЕ ҚОЛДАНҒАН КЕЗДЕГІ ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУЛЕР ЖӘНЕ ДОЗАЛАНУЫ ЖӨНІНДЕГІ НҮСҚАУЛАР		
Емдік қолдану саласы бойынша дәрілік заттар	Өзара әрекеттесуі	Бірге қабылдауға қатысты нұсқаулар
АИТВ ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН АНТИРЕТРОВИРУСТЫҚ ПРЕПАРАТТАР		
<i>Интегразаның молекулалық тізбегін тасымалдау тежегіштері</i>		
Долутегравир	Теориялық болжамдар негізінде, долутегравирдің Резолста® препараты фармакокинетикасына ықпалы күтілмейді	Резолста® препараты мен долутегравирді бірге қолдану дозаны түзетуді қажет етпейді.
Ралтегравир	Кейбір клиникалық	Қазіргі таңда ралтегравирдің

	сынақтар ралтегравир дарунавирдің плазмалық концентрациясының орташа төмендеуіне әкелуі мүмкін деп болжам жасайды.	плазмада дарунавирдің концентрациясына ықпалы клиникалық тұрғыдан маңызды деп шамаланбайды; Резолста® препараты мен ралтегравир дозаларын түзетусіз пайдаланылуы мүмкін.
<i>АИТВ кері транскриптазаның нуклеоз (т) иді ті тежегіштері (КТНТ)</i>		
Диданозин Күніне бір рет 400 мг	Теориялық болжамдар негізінде механизмі бойынша өзара әрекеттесулер болуы мүмкін деген болжамдар күтілмейді	Резолста® препараты мен диданозинді дозаларды түзетусіз пайдалануға болады. Диданозин мен Резолста® препаратын бірге қабылдағанда диданозинді ашқарынға Резолста® препаратын қабылдаудан 1 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін (тамақпен бірге қабылданған) 2 сағаттан соң қабылдаған жөн.
Тенофовир дизопроксил фумараты	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты плазмадағы тенофовир концентрациясын арттыруы мүмкін (Р-гликопротеиннің тежелуі)	Резолста® препараты мен тенофовир дизопроксил фумараты дозаларды түзетусіз пайдаланылуы мүмкін. Резолста® препаратын тенофовир дизопроксил фумаратымен бірге қолданғанда, әсіресе бұрын жүйелік немесе бүйрек ауруы болған пациенттерде, немесе нефроуытты дәрілерді қабылдап жүрген пациенттерде, бүйрек функциясын бақылау қажет болуы мүмкін
Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Негізінен бүйрек арқылы шығарылатын басқа КТНТ (яғни эмтрицитабин, ламивудин, ставудин және зидовудин) және метаболизмі СҮР арқылы жүрмейтін абакавирдің әртүрлі шығарылу жолдарын негізге алсақ, Резолста® препаратымен бірге осы дәрілік қосылыстар үшін ешқандай өзара әрекеттесулер күтілмейді.	Резолста® препаратын дозасын түзетпей-ақ осы КТНТ-пен бірге қолдануға болады.
<i>АИТВ кері транскриптазаның нуклеоз (т) иді тік емес тежегіштері (КТНЕТ)</i>		
Эфавиренз	Теориялық болжамдар негізінде, эфавиренз плазмада дарунавирдің	Резолста® препараты мен эфавирензді бірге қолдану ұсынылмайды.

	және/немесе кобицистаттың концентрацияларын төмендетуі мүмкін (СҮРЗА индукциялануы)	Осы нұсқаудың ритонавирмен күшейген дарунавирге арналған нұсқаулардан айырмашылығы бар. Қосымша ақпарат алу үшін дарунавирді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.
Этравирин	Теориялық болжамдар негізінде, этравирин плазмада дарунавирдің және/немесе кобицистаттың концентрациясын төмендетуі мүмкін (СҮРЗА индукциялануы)	Резолста® препараты мен этравиринді бірге қолдану ұсынылмайды. Бұл нұсқаулықтың ритонавирмен күшейген дарунавирге арналған нұсқаулықтан айырмашылығы жоқ. Қосымша ақпарат алу үшін дарунавирді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз..
Невирапин	Теориялық болжамдар негізінде, невирапин плазмада дарунавирдің және/немесе кобицистаттың концентрациясын төмендетуі мүмкін (СҮРЗА индукция). Резолста® препараты невирапиннің плазмалық концентрациясын арттырады деп болжам жасалады (СҮРЗА тежелуі).	Резолста® препараты мен невирапинді бірге қолдану ұсынылмайды. Осы нұсқаудың ритонавирмен күшейген дарунавирге арналған нұсқаулардан айырмашылығы бар. Қосымша ақпарат алу үшін дарунавирді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.
Рилпивирин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты рилпивириннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СҮРЗА тежелуі)	Резолста® препараты мен рилпивирин дозаны түзетусіз бірге қолданылуы мүмкін, өйткені плазмадағы рилпивирин концентрациясының болжамды артуы клиникалық тұрғыдан маңызды деп саналмайды.
CCR5 ХЕМОКИНДІ РЕЦЕПТОРЫНЫҢ АНТАГОНИСІ		
Маравирок күніне екі рет 150 мг	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты маравироктың плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СҮРЗА тежелуі)	Резолста® препаратымен бірге қолданғанда маравироктың ұсынылатын дозасы күніне екі рет 150 мг құрайды. Нақтырақ ақпарат алу үшін маравирокты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОР АНТАГОНИСІ		
Алфузозин	Теориялық болжамдар негізінде Резолста® препараты алфузозиннің плазмалық	Резолста® препаратын алфузозинмен бірге қолдануға болмайды.

	концентрациясын жоғарылатуы мүмкін (CYP3A тежеу)	
АУЫРУДЫ БАСАТЫН ДӘРІЛІК ЗАТТАР		
Алфентанил	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты алфентанилдің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін.	Резолста® препаратымен бір мезгілде қолдану алфентанилдің дозасын төмендетуді, сондай-ақ тыныстың ұзаққа созылған немесе кейінірек болатын тарылу қаупінің пайда болуын бақылау қажеттілігін қажет етуі мүмкін.
АНТАЦИДТЕР		
Алюминий/магний гидроксиді Кальций карбонаты	Теориялық болжамдар негізінде, механизмі бойынша өзара әрекеттесу күтілмейді.	Резолста® препараты мен антацидтер дозаны түзетусіз бір мезгілде қолданылуы мүмкін.
АНТИАНГИНАЛЬДІ/АРИТМИЯҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты аритмияға қарсы дәрілердің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP3A және/немесе CYP2D6 тежелуі)	Аритмияға қарсы препараттарды Резолста®, препаратымен бір мезгілде қолданғанда сақтық таныту және, мүмкіндігінше, емдік концентрацияларын бақылауды жүзеге асыру ұсынылады.
Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (жүйелік) Хинидин Ранолазин		Амиодаронді, бепридилді, дронедаронды, лидокаинді (жүйелік), хинидинді немесе ранолазинді және Резолста® препаратын бірге қолдануға болмайды .
Дигоксин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты дигоксиннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (P-гликопротеиннің тежелуі)	Резолста® препаратын қабылдап жүрген пациенттер дигоксинді бірге қолдану қажет болғанда дигоксинді рұқсат етілетін ең төмен дозасынан бастап қабылдау ұсынылады. Пациенттің жалпы клиникалық жағдайына баға беруді жүргізген кезде қалаған клиникалық әсер алу үшін дигоксиннің дозасын абайлап титрлеген жөн.
АНТИБИОТИКТЕР		
Кларитромицин	Теориялық болжамдар негізінде, кларитромицин дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын арттыруы (CYP3A	Резолста® препаратымен бірге қолданғанда сақтық танытқан жөн. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер кларитромицинді ұсынылатын

	тежелуі) күтіледі. Резолста® препаратымен бірге қолданғанда кларитромициннің концентрациясы артуы мүмкін (СҮРЗА тежелуі)	дозасына қатысты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығын мұқият білуі керек.
АНТИКОАГУЛЯЦИЯЛЫҚ ДӘРІЛЕР/ ТРОМБОЦИТТЕР АГРЕГАЦИЯСЫНЫҢ ТЕЖЕГІШТЕРІ		
Апиксабан Дабигатран этексилат Ривароксабан	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препаратын осы антикоагуляциялайтын дәрілерімен бірге қолдану антикоагулянттардың плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СҮРЗА тежелуі және/немесе Р-гликопротеиннің тежелуі).	Резолста® препараты мен осы антикоагулянттарды бірге қолдану ұсынылмайды.
Тикагрелор	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препаратын тикагрелормен бірге қолдану антикоагулянттардың плазмалық концентрацияларын арттыруы мүмкін (СҮРЗА және/немесе Р-гликопротеиннің тежелуі).	Резолста® препараты мен тикагрелорды бірге қолдануға болмайды. СҮР тежелуіне немесе индукциялануына ұшырамаған тромбозға қарсы басқа дәрілерді (мысалы, прасургрель) пайдалану ұсынылады.
Варфарин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты варфариннің плазмалық концентрацияларын өзгертуі мүмкін.	Варфарин мен Резолста® препаратын бір мезгілде қабылдағанда халықаралық қалыптасқан қатынасты (ХҚК) бақылау ұсынылады
ҚҰРЫСУҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Теориялық болжамдар негізінде, құрысуға қарсы осы дәрілер дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін (СҮР индукциялануы)	Резолста® препараты мен құрысуға қарсы осы дәрілерді бірге қолдануға болмайды.
АНТИДЕПРЕССАНТТАР		
Өсімдік коспалары Шілтерлі шайқурай	Теориялық болжамдар негізінде, Шілтер жапырақты шайқурай дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын	Резолста® препараты мен Шілтер жапырақты шайқурайды бірге қолдануға болмайды .

	төмендетуі мүмкін (CYP индукциялануы)	
Пароксетин Сертралин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты осы антидепрессанттардың плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP2D6 және/немесе CYP3A тежелуі). Ритонавирмен күшейген дарунавирге қатысты бұдан бұрынғы деректер плазмада осы антидепрессанттар концентрацияларының төмендегенін көрсетті (механизмі белгісіз); соңғысына ритонавирді жатқызуға болады.	Осы антидепрессанттарды Резолста® препаратымен бірге қолданғанда клиникалық мониторинг ұсынылады және антидепрессанттардың дозасын түзету қажет етілуі мүмкін.
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты осы антидепрессанттардың плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP2D6 және/немесе CYP3A тежелуі).	
ДИАБЕТКЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
Метформин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты метформиннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (МАТЕ1 тежелуі).	Резолста® препаратын қабылдап жүрген пациенттерде мұқият мониторинг және метоформиннің дозасын түзету қажет.
ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
Клотримазол Флуконазол Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты зеңге қарсы осы дәрілердің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін, және дарунавирдің және/немесе кобицистаттың концентрациялары зеңге қарсы осы дәрілердің есебінен жоғарылауы мүмкін (CYP3A тежелуі).	Препараттарды бірге қолданғанда сақтық таныту, және клиникалық мониторингті жүзеге асыру ұсынылады. Егер бірге қабылдау қажет болса, итраконазолдың және кетоконазолдың тәуліктік дозасы 200 мг-ден аспауы тиіс.

Вориконазол	Резолста® препаратымен бір мезгілде қолданғанда вориконазолдың плазмалық концентрациялары жоғарылауы немесе төмендеуі мүмкін.	Вориконазолды Резолста® препаратымен пайда/қауіп арақатынасына баға беру вориконазолдың пайдаланылуын ақтағанға дейін біріктірмеген жөн.
ПОДАГРАҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
Колхицин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты колхициннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СУРЗА және/немесе Р-гликопротеиннің тежелуі).	Резолста® препаратымен емдеу қажет болғанда бүйрек немесе бауыр функциясы қалыпты пациенттерде колхициннің дозасын төмендету немесе колхицинмен емдеуді тоқтату ұсынылады. Колхицин мен Резолста® препаратын біріктіруді бүйрек немесе бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдануға болмайды.
БЕЗГЕККЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
Артемедер/Люмефантрин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты люмефантриннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СУРЗА тежелуі).	Резолста® препараты мен артемедер/люмефантрин дозаны түзетусіз қолданылуы мүмкін; алайда, люмефантрин концентрациясының артуына байланысты, біріктірілімді сақтықпен пайдаланған жөн.
МИКОБАКТЕРИЯЛАРҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Рифампицин	Теориялық болжамдар негізінде, рифампин дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін (СУРЗА индукциялау).	Рифампициннің Резолста® препаратымен біріктірілімін қолдануға болмайды.
Рифабутин Рифапентин	Теориялық болжамдар негізінде, микобактерияларға қарсы осы препараттар дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін (СУРЗА индукциялануы)	Резолста® препаратын рифабутинмен және рифапентинмен бірге қолдану ұсынылмайды. Егер осы біріктірілім қажет болса, рифабутиннің ұсынылатын дозасы аптаның белгілі бір күндері (мысалы, дүйсенбі-сәрсенбі, жұма) аптасына 3 рет 150 мг құрайды. Рифабутинді қабылдаумен байланысты, нейтропенияны және увеитті қоса, жағымсыз реакцияларға күшейтілген мониторинг, рифабутиннен күтілетін әсердің

		<p>артуына байланысты, ақталған болып табылады. Рифабутиннің дозасын әрі қарай төмендету зерттелген жоқ. Аптасына екі рет 150 мг доза рифабутиннің оңтайлы әсерін қамтамасыз етуі мүмкін емес, бұның рифабутинге резистенттіліктің дамуына және емдеудің тиімсіздігіне әкелетінін ескерген жөн. АИТВ жұқтырған пациенттерді тиісінше туберкулезден емдеуге қатысты ресми нұсқауларды қарастыру қажет.</p> <p>Осы нұсқаулардың ритонавирмен күшейген дарунавирге арналған нұсқаулардан айырмашылығы бар. Қосымша ақпарат алу үшін дарунавирді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.</p>
ІСІККЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕР		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин</p> <p>Эверолимус</p>	<p>Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты ісікке қарсы осы дәрілердің плазмалық концентрациясын жоғарылатуы мүмкін (CYP3A тежелуі).</p>	<p>Резолста® препараты бір мезгілде қолданған кезде осы дәрілік заттардың концентрациялары артуы мүмкін, ол әдетте осы дәрілік заттармен байланысты жағымсыз құбылыстардың көрініс беруінің артуына әкеледі.</p> <p>Осы ісікке қарсы дәрілерді Резолста® препаратымен біріктіргенде сақтық танытқан жөн.</p> <p>Эверолимусты Резолста® препаратымен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.</p>
ПСИХОЗҒА ҚАРСЫ/ НЕЙРОЛЕПТИКАЛЫҚ ДӘРІЛЕР		
<p>Перфеназин Рисперидон Тиоридазин</p>	<p>Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты осы нейрорептикалық дәрілердің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP2D6 тежелуі).</p>	<p>Резолста® препаратын, перфеназинді, рисперидонды немесе тиоридазинді бірге пайдаланғанда клиникалық мониторинг ұсынылады. Резолста® препаратымен бірге қолданғанда нейрорептиктердің дозасын төмендету қажеттілігін қарастырған жөн.</p>

<p>Пимозид Луразидон Сертиндол Кветиапин</p>		<p>Луразидонның, пимозидтің, кветиапиннің немесе сертиндолдың Резолста® препаратымен біріктірілімін қолдануға болмайды.</p>
<p>β-БЛОКАТОРЛАР</p>		
<p>Карведилол Метопролол Тимолол</p>	<p>Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты бета блокаторлардың плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СYP3A тежелуі)</p>	<p>Резолста препаратын β-блокаторлармен бірге қолданғанда клиникалық мониторинг ұсынылады, және β-блокаторлар дозасын төмендету қажеттілігін қарастырған жөн.</p>
<p>КАЛЬЦИЙ ӨЗЕКШЕЛЕРІНІҢ БЛОКАТОРЛАРЫ</p>		
<p>Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил</p>	<p>Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты кальций өзекшелері блокаторларының плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СYP3A және/немесе СYP2D6 тежелуі)</p>	<p>Резолста® препараты мен осы дәрілік заттарды бірге пайдаланғанда емдік және жағымсыз әсерлерге клиникалық мониторинг ұсынылады.</p>
<p>КОРТИКОСТЕРОИДТАР</p>		
<p>Негізінен СYP3A арқылы метаболизденетін (бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизолон, триамцинолонды қоса) кортикостероидтар.</p>	<p>Резолста® препаратының компоненттерінің ешқайсысымен дәрілік өзара әрекеттесулеріне зерттеу жүргізілмеген.</p> <p>Бұл дәрілік препараттардың плазмалық концентрациясы Резолста® препаратымен бірге қолданғанда жоғарылауы мүмкін, бұл кортизолдың плазмалық концентрациясы төмендеуіне әкеледі.</p>	<p>Резолста® препаратын және СYP3A арқылы метаболизденетін (мысалы, флутиказон пропионаты немесе басқа ингаляциялық немесе мұрынға арналған кортикостероидтар) кортикостероидтарды бірге қолдану, жүйелік кортикостероидтық әсерлердің даму қаупін, соның ішінде Кушинг синдромын және бүйрекүсті безі функциясын бәсеңдетуін арттыруы мүмкін</p> <p>СYP3A арқылы метаболизденетін кортикостероидтармен бірге қолдану ұсынылмайды.</p> <p>Қолдануға тек егер пациент үшін потенциалды пайдасы қаупінен астам болса ғана рұқсат етіледі, бұл жағдайда пациенттер жүйелік</p>

		кортикостероидтық әсері болуына бақылануы тиіс. Баламалы кортикостероидтарды, әсіресе ұзақ қолдану қажет болғанда, СҮРЗА метаболизміне тәуелділігі төменірек, мысалы, мұрын ішіне немесе ингаляциялық қолдануға арналған беклометазонды қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.
Дексаметазон (жүйелік қолдануға арналған)	Теориялық болжамдар негізінде, дексаметазон (жүйелік қолдануға арналған) дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін (СҮРЗА индукциялануы)	Резолста® препаратымен бірге біріктірілімде жүйелік қолдану үшін дексаметазонды сақтықпен қолдану керек.
ЭНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРЫНЫҢ АНТАГОНИСТЕРІ		
Бозентан	Теориялық болжамдар негізінде, бозентан дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін (СҮРЗА индукциялануы). Резолста® препараты бозентанның плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СҮРЗА тежелуі)	Резолста® препаратын бозентанмен бірге қолдану ұсынылмайды.
С ГЕПАТИТІ ВИРУСЫН (HCV) ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ВИРУСҚА ҚАРСЫ ТІКЕЛЕЙ ӘСЕР ЕТЕТІН ПРЕПАРАТТАР		
<i>NS-3-4A тежесгіштері</i>		
Элбасвир/гразопревир	Теориялық болжамдар негізінде Резолста® препараты гразопревирдің әсерін күшейтуі мүмкін. (OATP1B және СҮРЗА тежелуі)	Резолста® препаратын бірге қолдану элбасвир/гразопревир біріктірілімімен қолдануға болмайды.
Боцепревир Телапревир	Теориялық болжамдар негізінде, вирустарға қарсы осы дәрілер дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін.	Резолста® препаратын боцепревирмен немесе теллапревирмен бірге қолдану ұсынылмайды.

	Резолста® препараты вирусқа қарсы осы дәрілердің плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін.	
Симепревивир	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты симепревивирдің плазмалық концентрациясын жоғарлатуы мүмкін. Симепревивир дарунавирдің және/немесе кобицистаттың плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін.	Резолста® препаратын симепревивирмен бірге қолдану ұсынылмайды.
ГМГ-КоА РЕДУКТАЗА ТЕЖЕГІШТЕРІ		
Аторвастатин Флувастатин Питавастатин Правастатин Розувастатин	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты осы ГМГ-КоА редуктаза тежегіштерінің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (СҮРЗА тежелуі және/немесе тасымалдануы)	ГМГ-КоА редуктазаны Резолста® препаратымен бір мезгілде пайдалану гипополипидемиялық дәрілердің плазмалық концентрацияларын арттыруы мүмкін, бұл миопатия сияқты жағымсыз құбылыстарға әкеп соғуы мүмкін. ГМГ КоА-редуктаза тежегіштері мен Резолста® препаратын бірге қолдану қажет болғанда ең төмен дозадан бастау және, препаратты қолданудың қауіпсіздігін бақылаумен қатар, қалаған клиникалық әсер алынғанға дейін дозаны титрлеу ұсынылады.
Ловастатин Симвастатин		Резолста® препаратын ловастатинмен және симвастатинмен бірге қолдануға болмайды.
H₂-РЕЦЕПТОРЫНЫҢ АНТАГОНИСТЕРІ		
Циметидин Фамотидин Низатидин Ранитидин	Теориялық болжамдар негізінде, әсер ету механизмі бойынша өзара әрекеттесу күтілмейді.	Резолста® препаратын дозаны түзетусіз H ₂ -рецепторының антагонистерімен бір мезгілде қабылдауға болады.
ИММУНОДЕПРЕССАНТТАР		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты осы иммунодепрессанттардың плазмалық концентрацияларын арттырады (СҮРЗА	Иммунодепрессанттарға, оларды Резолста® препаратымен бірге қолданғанда емдік дәрілік мониторинг жүргізу қажет.

Эверолимус	тежелуі)	Эверолимуспен Резолста® препаратын бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды.
ИНГАЛЯЦИЯЛЫҚ БЕТА АГОНИСТЕР		
Сальметерол	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты сальметеролдың плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP3A тежелуі)	Резолста® препаратын сальметеролмен бірге қабылдау ұсынылмайды. Бірге қолдану сальметеролмен байланысты, QT аралығын ұзаруын, жүрек қағуының жиілеуін және синустық тахикардияны қоса, жүрек-қантамырлық жағымсыз реакциялардың жоғары қаупіне әкеп соғуы мүмкін.
ЕСІРТКІЛІК АНАЛЬГЕТИКТЕР/ АПИИЫҒА ТӘУЕЛДІЛІКТІ ЕМДЕУ		
Бупренорфин / налоксон	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты бупренорфина және/немесе норбупренорфиннің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін.	Резолста® препаратымен бірге қолданғанда бупренорфиннің дозасын түзету қажет болмауы мүмкін, бірақ апииндық уыттылық белгілеріне мұқият мониторинг ұсынылады.
Метадон	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты метадонның плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін. Ритонавирмен күшейген дарунавирді қолдану кезінде метадонның плазмалық концентрациясының аздап төмендегені байқалды. Нақты ақпарат алу үшін дарунавирді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.	Резолста® препаратымен бірге қолданғанда метадонның дозасын түзету қажет емес. Клиникалық мониторинг ұсынылады, өйткені демеуші ем кейбір пациенттерде дозаны түзетуді қажет етуі мүмкін.
Фентанил Оксикодон Трамадол	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты анальгетиктердің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP2D6 және/немесе CYP3A тежелуі).	Резолста® препаратын осы анальгетиктермен бірге пайдаланғанда клиникалық мониторинг ұсынылады.
ҰРЫҚТАНУҒА ҚАРСЫ ЭСТРОГЕНДІК ДӘРІЛЕР		
Этинилэстрадиол Норетиндрон	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты эстрадиол	Резолста® препаратын пероральді контрацептивтермен бірге пайдаланғанда дозалануы

	этинилі және/немесе норетиндронның плазмалық концентрациясын өзгертуі мүмкін (CYP3A тежелуі, UGT/SULT индукциялануы).	жөнінде нұсқаулар жоқ. Контрацепцияның баламалы әдістерін қарастырған жөн.
5-ШІ ТИПТІ ФОСФОДИЭСТЕРАЗА ТЕЖЕГІШТЕРІ (ФДЭ-5)		
Эректильді дисфункцияны емдеу үшін Силденафил Тадалафил Варденафил	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты осы 5-ші типті фосфодиэстеразаның тежегіштерінің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP3A тежелуі).	Эректильді дисфункцияны емдеу үшін ФДЭ-5 тежегіштерін Резолста® препаратымен бірге қолдануды сақтықпен жүзеге асырған жөн. Егер Резолста® препаратын силденафилмен, варденафилмен немесе тадалафилмен бірге қолдану көрсетілсе, силденафилдің бір реттік дозасы 48 сағат ішінде 25 мг-ден аспауы тиіс, варденафилдің бір реттік дозасы 72 сағат ішінде 2.5 мг-ден аспауы тиіс немесе тадалафилдің бір реттік дозасы 72 сағат ішінде 10 мг-ден аспауы тиіс.
Аванафил		Аванафилдің Резолста® препаратымен біріктірілімін қолдануға болмайды.
Өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін Силденафил Тадалафил	Теориялық болжамдар негізінде, Резолста® препараты осы 5-ші типті фосфодиэстеразаның тежегіштерінің плазмалық концентрациясын арттыруы мүмкін (CYP3A тежелуі).	Өкпенің артериялық гипертензиясын Резолста® препаратымен бірге емдеу үшін силденафилдің қауіпсіз және тиімді дозасы анықталған жоқ. Силденафилді қабылдаумен байланысты жағымсыз реакциялардың пайда болуының жоғары қаупі бар (соның ішінде көрудің бұзылуы, артериялық гипотензия, ұзақ эрекция және естен танулар). Осылайша, өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін Резолста® препаратын силденафилмен бірге қолдануға болмайды. Өкпенің артериялық гипертензиясын емдеген кезде Резолста® препаратын тадалафилмен бірге қолдану ұсынылмайды.
ПРОТОНДЫ СОРҒЫ ТЕЖЕГІШТЕРІ		

осы байланысу концентрацияға байланысты және байланысуының қанығу көрсеткіші болып табылады. Сондықтан α_1 -қышқыл гликопротеинмен едәуір байланысты дәрілік зат протеинінің толық фракциялануы мүмкін емес.

Бұрын антиретровирустық ем қабылдаған пациенттер

DRV-RAM немесе РНҚ АИТВ-1 $>100\ 000$ көшірме/мл немесе CD4 + <100 жасуша $\times 10^6$ /л жасушалар санымен дарунавирге резистенттілігімен астасқан бір немесе одан көбірек мутациялары бар, бұрын антиретровирустық ем қабылдаған пациенттер Резолста® препаратын қабылдамағаны жөн.

Оңтайландырылған негізгі еммен (ОНЕ) біріктірілімі, ≥ 2 КТНТ басқасы, осы популяцияларда зерттелген жоқ. Пациенттер үшін, АИТВ-1 тобынан айырмашылығы бар басқа топтармен бірге, қолда бар деректер шектеулі.

Егде жастағы пациенттер

Резолста® препаратын 65 жастағы және одан үлкен пациенттерде қолдану жөніндегі қолда бар ақпарат шектеулі болғандықтан, бұл пациенттерде бауыр функциясының төмендеуі және қатар жүретін ауруларының болуы немесе басқа да препараттарды қолданылуы жиі бақылануына ескере отырып, осы аталған пациенттер тобында препаратты сақтықпен қолдану керек.

Ауыр тері реакциялары

Дарунавир/ритонавир үйлесіміне зерттеулер жүргізгенде (N = 3063), қызбамен және/немесе трансаминазалар деңгейінің жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін ауыр тері реакциялары науқастардың 0.4%-да байқалған. DRESS (эозинофилия және жүйелік көріністері бар дәрілік бөртпе) және Стивенс-Джонсон синдромы ($<0.1\%$) жөнінде сирек мәлімделді; тіркеуден кейін қолдану кезінде уытты эпидермальді некролиз және жайылған жедел экзентематозды пустулез жөнінде мәлімделді. Ауыр тері реакцияларының белгілері және симптомдары пайда болған кезде Резолста® препаратын дереу тоқтату керек. Аталған белгілерге мыналар жатуы мүмкін, бірақ мұнымен шектелмейді: қызбамен қатар жүретін ауыр бөртпе немесе бөртпе, жалпы дімкәстік, шаршау, бұлшық еттің ауыруы немесе буындардың ауыруы, күлдіреуіктер, ауыз қуысының зақымдануы, конъюнктивит, гепатит және/немесе эозинофилияны қамтуы мүмкін.

Бөртпе бұрын құрамында дарунавир/ритонавир + ралтегравир сызбасы бойынша ем қабылдаған науқастарда, ралтегравирсіз дарунавир/ритонавир немесе дарунавир/ритонавир біріктірілімінсіз ралтегравир қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, көбірек пайда болды.

Сульфонамидке аллергия

Дарунавирдің құрамында сульфонамид бар. Резолста® препаратын сульфонамидке белгілі аллергиясы бар пацинеттерге сақтықпен пайдаланған жөн.

Гепатоуыттылық

Дарунавир/ритонавир біріктірілімін қолдану кезінде дәрі-дәрмектік гепатит (атап айтқанда, жедел гепатит, цитолиздік гепатит) жөнінде

мәлімделді. Клиникалық әзірлену бағдарламасы барысында (N = 3063) гепатит дарунавир/ритонавир біріктірілімімен антиретровирустық ем қабылдаған пациенттердің 0.5%-да мәлімделді. Созылмалы белсенді В немесе С гепатитін қоса, бұрыннан бауыр дисфункциясы бар пациенттерде, өліммен аяқталуы мүмкін ауыр және бауырлық жағымсыз реакцияларды қоса, бауыр функциясы бұзылуының жоғары қаупі бар. В немесе С гепатитіне вирусқа қарсы ем қатар жүргізілген жағдайда осы дәрілік заттарды қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықта берілгенді орындау қажет.

Тиісті зертханалық тестілеу Резолста® препаратымен емдеуді бастамас бұрын жүргізілуі тиіс, сондай-ақ емдеу барысында пациенттердің жағдайын бақылауды жүзеге асыру қажет. Емдеуді бастағанға дейін, әсіресе Резолста® препаратымен алғашқы бірнеше ай емдегенде созылмалы гепатиті, бауыр циррозы бар науқастарда немесе трансаминазаар деңгейі жоғарылаған пациенттерде АСТ/АЛТ деңгейінің жоғарылауына мониторинг жүргізудің қажеттілігін қарастырған жөн.

Резолста® препаратын қабылдау кезінде пациенттерде бауыр функциясы бұзылуының туындауы немесе нашарлауының (соның ішінде шаршау, тәбеттің болмауы, жүректің айнуы, сарғаю, несептің қараюы, бауырдың ауыруы, бауыр гепатомегалиясы сияқты симптомдардың және/немесе бауыр ферменттерінің клиникалық тұрғыдан маңызды жоғарылауы) жаңа белгілері пайда болған жағдайда емдеуді дереу тоқтату керек.

Қатар жүретін аурулары бар пациенттер

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде Резолста® препаратын, дарунавирді немесе кобицистатты қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Сондықтан Резолста® препаратын бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдануға болмайды. Плазмада байланыспаған дарунавир концентрациясының артуымен байланысты, Резолста® препаратын бауыр функциясының жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен пайдаланған жөн.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Кобицистаттың креатининнің өзекшелік секрециясын тежеу есебінен креатинин клиренсін төмендететіні анықталды. Креатининнің есептік клиренсінің төмендеуіне әкелетін сарысулық креатининге осы әсерді Резолста® препаратын креатинин клиренсі олардың клиникалық емінің аспектілерін анықтау, соның ішінде қатар қолданылатын дәрілік заттардың дозасын түзету үшін пайдаланылатын пациенттерге тағайындаған кезде ескерген жөн. Қосымша ақпарат алу үшін кобицистатты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Креатинин клиренсі минутына 70 мл-ден азырақ болатын пациенттерге, креатинин клиренсінің негізінде дозаларды түзетуді қажет ететін бір немесе одан көбірек дәрілермен (мысалы, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил фумараты немесе адефовир дипивоксилі) бірге қолданған жағдайда, Резолста® препаратымен емдеуді бастамаған жөн.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде арнайы сақтық шаралары немесе дозаларды түзету қажет емес. Өйткені дарунавир және кобицистат плазма ақуыздарымен едәуір байланысады, олардың гемодиализбен немесе перитонеальді диализбен айтарлықтай шығарылуы екіталай.

Тенофовир дизопроксил фумаратын және кобицистатты бір мезгілде қолданудың, кобицистат қосылмаған тенофовир дизопроксил фумаратын қамтитын режиммен салыстырғанда, бүйректің жағымсыз реакциялары дамуының үлкен қаупімен байланысты екендігін анықтау үшін қазіргі таңда деректер жеткіліксіз.

Гемофилиясы бар пациенттер

АИТВ ПТ ем қабылдап жүрген, А және В типті гемофилиясы бар пациенттерде терідегі кездейсоқ гематомаларды және гемартрозды қоса, қан кетулер жағдайларының артуы жөнінде мәлімдемелер түсті. Кейбір пациенттер қосымша VIII фактор қабылдады. Егер ол бұрын тоқтатылған болса, белгілі жағдайлардың жартысынан астамында АИТВ ПТ емдеу жалғастырылды немесе қайта жаңғыртылды. Болжаммен алынған себеп-салдарлық байланыс бар, ал сол уақыттағы әсер ету механизмі анықталған жоқ. Сондықтан гемофилиясы бар пациенттер қан кетулердің жиілеуі мүмкін екендігінен хабардар болуы тиіс.

Салмағы және метаболизмдік параметрлер

Антиретровирустық ем кезінде салмақ және қанда липидтер мен глюкоза деңгейлері артуы мүмкін. Мұндай өзгерулер емнің түріне және тіршілік салтымен ішінара байланысты болуы мүмкін. Липидтерге қатысты, бұл әсердің емнің белгілі бір түріне байланыстылығын растайтын бірнеше жағдайлар бар, сонымен бірге салмақтың артуына қатысты бұл әсерді қандай да бір емдеуге байланыстыратын дәлелді айғақтамалар жоқ. Қандағы липидтер мен глюкоза деңгейлерін бақылау АИТВ инфекцияларын емдеудің белгіленген ережелеріне сәйкес жүргізіледі. Липидтер алмасуы бұзылуларын емдеуді клиникалық практикаға сәйкес жүргізген жөн.

Остеонекроз

Этиологиясы көп факторлы (соның ішінде кортикостероидтарды пайдалану, алкогольді қолдану, ауыр иммуносупрессия, дене салмағының жоғары индексі) деп саналса да, остеонекроз жағдайлары негізінен АИТВ аурулары бар және/немесе біріктірілген антиретровирустық емді (БАРЕ) ұзақ қолданған науқастарда мәлімделді. Пациенттер, егер олар буындарының ауырғанын, буындарының қимылсыздығын немесе қимыл-қозғалысының қиындағанын бастан кешсе, дәрігерге қаралғаны жөн.

Иммунитет қалпына келуінің қабыну синдромы (ИҚҚС)

Ауыр иммун тапшылығы бар, АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емді (БАРЕ) бастаған кезде симптомсыз немесе қалдық оппортунистік патогендерге қабыну реакциялары пайда болуы және күрделі клиникалық жағдайларды немесе симптомдардың өршуін туындатуы мүмкін. Әдеттегідей, мұндай реакциялар БАРЕ-нің

алғашқы апталарында немесе айларында байқалды. Тиісті мысалдар – цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе жергілікті микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jirovecii* әсерінен туындаған пневмониялар (бұрын *Pneumocystis carinii* - пневмоцистті пневмония ретінде белгілі). Кез келген қабыну симптомдарына баға берілуі тиіс, және қажет болған жағдайда, емдеуді бастаған жөн. Бұдан басқа, дарунавирмен жүргізілген клиникалық сынақтарда ритонавирдің төмен дозасымен бірге қолданғанда қарапайым герпес пен белдемелі герпестің белсенділенуі байқалады.

Аутоиммундық бұзылыстар (Грейвс ауруы сияқты) сондай-ақ иммундық реактивтілік жағдайларында да пайда болады; алайда симптомдардың пайда болуына дейінгі уақыт өте құбылмалы және осы бұзылыстар емдеуді бастағаннан кейін ай өткен соң көрініс беруі мүмкін.

Дәрілік заттармен өзара әрекеттесулері

Өмірге қауіп төндіретін салдары бар дәрілік өзара әрекеттесулер және өліммен аяқталатын дәрілік өзара әрекеттесулер колхицинді және СYP3A мен Р-гликопротеиннің күшті тежегіштерін қабылдаған пациенттерде тіркелді.

Резолста® препаратын фармакокинетикалық қасиеттерін күшейтуді талап ететін ететін басқа антиретровирустық дәрілермен біріктіріп қолданбаған жөн, өйткені осындай біріктірілім үшін ұсынылатын дозалар анықталған жоқ. Резолста® препаратын құрамында ритонавир бар препараттармен немесе құрамында ритонавир немесе кобицистат бар емдеу сызбаларымен бір мезгілде қолданбаған жөн.

Ритонавирден айырмашылығы, кобицистат СYP1A2, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, немесе UGT1A1 индукторлары болып табылмайды. Фармакологиялық күшейткіш ретінде ритонавирден кобицистатқа ауысқан кезде, Резолста® препаратымен емдеудің алғашқы екі аптасы ішінде, әсіресе егер бірге қабылданатын дәрілік заттардың кез келгенінің дозасы титрленсе немесе ритонавирді фармакокинетикалық қасиеттерін күшейткіш ретінде қолданған кезде түзетілсе, сақтық таныту қажет.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде дарунавирге немесе кобицистатқа тиісінше және бақыланатын зерттеулер жүргізілген жоқ. Резолста® препаратын жүктілік кезінде, егер потенциалды пайдасы потенциалды қауіпін ақтаса ғана, қолданған жөн.

Лактация

Дарунавирдің немесе кобицистаттың организмнен емшек сүтімен бірге бөлініп шығатыны-шықпайтыны белгісіз. Бала емізетіндерде АИТВ инфекциясының жұғу қаупінің болуы себебінен, сонымен қатар жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін болғандықтан, егер Резолста® препаратын қабылдаса, әйелді емшектен емізуден бас тарту қажеттілігінен хабардар ету қажет.

Фертильділік

Дарунавирдің немесе кобицистаттың фертильділікке ықпалы жөнінде

деректер жоқ.

Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың әсер ету ерекшеліктері

Резолста® препараты көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпалын тигізбейді немесе елеусіз әсер етеді. Дегенмен, кейбір пациенттерде құрамында кобицистатпен бірге дарунавир бар сызба бойынша емделу кезінде бас айналу байқалды және бұны көлік құралын басқару немесе механизмдермен пациенттің жұмыс жасау мүмкіндігін қарастырғанда ескерген жөн.

Артық дозалануы

Резолста® препаратын немесе дарунавирді кобицистатпен біріктіріп қабылдаған кезде жедел артық дозалану жөніндегі мәлімдемелер адамдарда шектеулі. Дені сау еріктілер ішке қабылдауға арналған ерітінді түріндегі бір реттік 3200 мг-ге дейінгі дарунавирді және 1600 мг-ге дейінгі таблетка түріндегі дарунавирді ритонавирмен біріктіріп қабылдады, мұндайда жағымсыз симптоматикалық әсерлер байқалған жоқ. Арнайы антидоты белгісіз.

Емі: Резолста® препараты артық дозаланған кезде негізгі физиологиялық көрсеткіштерге мониторинг жасаумен және пациенттің клиникалық жағдайын бақылаумен жалпы демеуші ем жүргізген жөн. Қажет болған кезде сіңірілмеген заттың шығарылуына құсу арқылы қол жеткізілуі мүмкін. Сондай-ақ сіңірілмеген затты шығару мақсатында белсендірілген көмірді қабылдауға жол беріледі. Дарунавир және кобицистат көбіне плазма ақуыздарымен байланысатын болғандықтан, белсенді заттардың диализ арқылы маңызды түрде жойылуы екіталай.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Балалардың ашып тастауынан қорғайтын полипропилен қақпағы бар, фольгамен дәнекерленген, сыйымдылығы 120 мл, ақ түсті, тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған құтыларға 30 таблеткадан салынған.

1 құты медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Янссен Орто ЛЛС, Гурабо, Пуэрто Рико

Қаптаушы

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы және мекенжайы

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com