

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «22» декабря 2017 г.
№N012476

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Резолста®**

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного контроля. Данная мера позволит незамедлительно выявлять новую информацию по безопасности. Просим врачей сообщать о любых возникающих побочных реакциях на препарат.

Торговое название

Резолста®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит

активные вещества - дарунавир этанолат 867.28 мг (эквивалентно дарунавиру 800.00 мг), кобицистат 288.00 мг (неабсорбированного кобицистата 150.00 мг),

вспомогательные вещества: гипромеллоза 2910 15 мПа·с, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная, кросповидон (тип В), магния стеарат,

состав оболочки: краситель OPADRY® II 85F140053 розовый (спирт поливиниловый, частично гидролизованный; макрогол/полиэтиленгликоль 3350, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид красный (Е 172), железа оксид черный (Е 172)).

Описание

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «TG» на одной стороне и «800» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные

препараты для лечения ВИЧ – инфекции, комбинации. Дарунавир и кобицистат.

Код АТХ J05AR14

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

В исследовании биодоступности между препаратом Резолста® и совместно принимаемыми дарунавир/ритонавир, 800/100 мг один раз в день, в равновесном состоянии и после приема пищи у здоровых пациентов, была показана сопоставимая активность дарунавира. Биоэквивалентность между препаратом Резолста® и комбинированной терапией дарунавир/кобицистат, 800/150 мг, определялась у здоровых пациентов в равновесном состоянии и натощак.

Абсорбция

Дарунавир и кобицистат

Абсолютная биодоступность при пероральном приеме разовой дозы 600 мг дарунавира составляет приблизительно 37%.

Дарунавир быстро абсорбировался после перорального приема препарата Резолста® у здоровых добровольцев. Максимальная концентрация дарунавира в плазме в присутствии кобицистата обычно достигается в диапазоне от 3 до 4.5 часов. После перорального приема препарата Резолста® у здоровых добровольцев, максимальная концентрация кобицистата в плазме наблюдалась в диапазоне от 2 до 5 часов после приема препарата.

При приеме препарата с пищей, относительное действие дарунавира в 1.7 раза выше по сравнению с приемом натощак. Исходя из этого, таблетки Резолста® рекомендуется принимать с пищей. Вид пищи не влияет на действие препарата Резолста®.

Распределение

Дарунавир

Дарунавир примерно на 95% связывается с белками плазмы. Дарунавир связывается, главным образом, с плазменным α 1-кислым гликопротеином. После внутривенного введения, объем распределения дарунавира составляет 88.1 ± 59.0 л (среднее \pm СО) и повышается до 131 ± 49.9 л (среднее \pm СО) в присутствии ритонавира 100 мг два раза в день.

Кобицистат

Кобицистат связывается с белками плазмы человека на 97 - 98%, и среднее соотношение концентрации препарата в плазме к концентрации в крови составило приблизительно 2.

Метаболизм

Дарунавир

Эксперименты *in vitro* в микросомах печени человека показали, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется системой цитохрома CYP, и практически полностью изоферментом CYP3A4. Исследование ¹⁴C-

дарунавира показало, что большая часть радиоактивности в плазме после однократной дозы ритонавира с дарунавиром 400/100 мг была связана с основным активным веществом. Идентифицировано, по меньшей мере, 3 окислительных метаболита дарунавира; активность которых против дикого типа ВИЧ, по крайней мере, в 10 раз ниже активности дарунавира.

Кобицистат

Кобицистат метаболизируется в большей степени CYP3A - и в меньшей степени CYP2D6-опосредованным окислением, и не подвергается глюкуронидации. После перорального введения ¹⁴C-кобицистата, 99% циркулирующей радиоактивности в плазме составлял неизменный кобицистат. Низкие уровни метаболитов наблюдаются в моче и фекалиях и не способствуют CYP3A-ингибирующей активности кобицистата.

Элиминация

Дарунавир

После приема 400/100 мг ¹⁴C-дарунавира и ритонавира, примерно 79.5% и 13.9% от введенной дозы ¹⁴C-дарунавира выделялись с фекалиями и мочой, соответственно. Неизменный дарунавир составлял примерно 41.2% и 7.7% от введенной дозы в фекалиях и моче, соответственно. Период полувыведения терминальной фазы дарунавира составлял около 15 часов при применении препарата в комбинации с ритонавиром.

Клиренс дарунавира при внутривенном применении в виде монопрепарата (150 мг) и при применении совместно с низкой дозой ритонавира составлял 32.8 л/ч и 5.9 л/ч, соответственно.

Кобицистат

После приема внутрь ¹⁴C-кобицистата, 86% и 8.2% дозы выводятся с фекалиями и мочой, соответственно. Средний плазменный период полувыведения терминальной фазы после приема препарата Резолста® составляет примерно 3-4 часа.

Особые группы

Дети

Фармакокинетика препарата Резолста® у детей не изучена.

Пожилые пациенты

Дарунавир

Информация по применению препарата у данной группы пациентов ограничена. Популяционный фармакокинетический анализ больных ВИЧ-инфекцией показал, что фармакокинетика дарунавира у больных ВИЧ-инфекцией (N = 12, возраст ≥65 лет), незначительно отличается в исследовавшемся возрастном диапазоне (от 18 до 75 лет). В то же время, для пациентов старше 65 лет доступны лишь ограниченные данные.

Кобицистат

Фармакокинетика кобицистата у пожилых пациентов (65 лет и старше) не до конца изучена.

Пол

Дарунавир

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что воздействие дарунавира у больных ВИЧ-инфекцией женского пола несколько выше (16.8%), по сравнению с воздействием у больных ВИЧ-инфекцией мужского пола. Данное различие не считается клинически значимым.

Кобицистат

Кобицистат не обнаружил клинически значимых фармакокинетических различий в зависимости от пола.

Почечная недостаточность

Препарат Резолста® не исследовался у больных с почечной недостаточностью.

Дарунавир

Результаты исследования баланса масс ¹⁴C-дарунавира с ритонавиром показали, что около 7.7% принятой дозы дарунавира выводится с мочой в неизменном виде.

Хотя дарунавир не исследовался у больных с почечной недостаточностью, популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетика дарунавира существенно не изменяется у ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин, N=20).

Кобицистат

Изучение фармакокинетики кобицистата проводилось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), не инфицированных ВИЧ-1. Не наблюдалось значимых различий фармакокинетики кобицистата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми пациентами, в соответствии с низким почечным клиренсом кобицистата.

Печеночная недостаточность

Препарат Резолста® не исследовался у больных с печеночной недостаточностью.

Дарунавир

Дарунавир в основном метаболизируется и выводится печенью. Испытание с приемом многократных доз, показало, что при применении дарунавира совместно с ритонавиром в дозировке 600 мг и 100 мг, соответственно, дважды в день, общая концентрация дарунавира в плазме у пациентов с незначительной (класс А по Чайлд-Пью, N = 8) и умеренной (класс В по Чайлд-Пью, N=8) печеночной недостаточностью, сопоставима с концентрацией у здоровых пациентов. Тем не менее, концентрации несвязанного дарунавира были выше приблизительно на 55% (класс А по Чайлд-Пью) и 100% (класс В по Чайлд-Пью), соответственно. Клиническая значимость данного повышения концентрации неизвестна, поэтому, дарунавир/ритонавир следует использовать с осторожностью. Влияние тяжелой печеночной недостаточности на фармакокинетику дарунавира не изучено.

Кобицистат

Кобицистат, в основном, метаболизируется и выводится печенью. Изучение фармакокинетики кобицистата проводилось у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью), не инфицированных ВИЧ-1. Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики кобицистата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми пациентами. Корректировки дозы препарата Резолста® не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести. Влияние тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) на фармакокинетику кобицистата не изучено.

Ко-инфицирование гепатитом В и/или С

Фармакокинетических данных, полученных из клинических исследований недостаточно, для определения степени влияния вируса гепатита В и/или С на фармакокинетику дарунавир и кобицистата.

Фармакодинамика

Препарат Резолста® представляет собой комбинацию фиксированных доз антиретровирусного лекарственного средства дарунавир и усилителя его фармакокинетических свойств кобицистата.

Механизм действия

Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) (K_D 4.5×10^{-12} М). Он селективно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, препятствуя образованию зрелых вирусных частиц.

Кобицистат это необратимый ингибитор цитохрома Р450 подсемейства СYP3A. Ингибирование кобицистатом СYP3A-опосредованного метаболизма повышает системное воздействие субстратов СYP3A, таких как дарунавир, поскольку создаются условия ограниченной биодоступности и сокращения периода полувыведения вследствие СYP3A-зависимого метаболизма.

Противовирусная активность *in vitro*

Дарунавир обладает активностью в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 и лабораторных штаммов ВИЧ-2 при острой инфекции в культурах Т-клеток, мононуклеарных клеток периферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека с медианами значений EC_{50} , составляющими от 1.2 до 8.5 нмоль (0.7-5.0 нг/мл). Дарунавир обладал противовирусной активностью *in vitro* в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (А, В, С, D, Е, F, G) и группы О со значениями полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) от менее 0.1 до 4.3 нмоль. Данные значения EC_{50} были на 50% ниже диапазона цитотоксической концентрации от 87 мкмоль до более 100 мкмоль.

Кобицистат не обладает противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1 и не конкурирует с противовирусной активностью дарунавир.

Резистентность

In vitro селекция резистентного к дарунавиру штамма вируса ВИЧ-1 дикого типа проводилась длительно (более 3 лет). Вирус после селекции был не способен к росту в присутствии дарунавира в концентрациях более 400 нмоль/л. Вирусы, селектированные в подобных условиях, демонстрировавшие снижение чувствительности к дарунавиру (диапазон: 23-50-кратно) имели от 2 до 4 замен аминокислот в гене протеазы. Пониженная восприимчивость выведенных вирусов к дарунавиру не объясняется появлением этих мутаций протеазы.

Профиль резистентности препарата Резолста® обусловлен дарунавиром. Кобицистат не избирает какие-либо мутации резистентности ВИЧ, из-за недостаточной противовирусной активности. Профиль резистентности препарата Резолста® подтверждается двумя исследованиями III фазы, которые проводились с сочетанием дарунавир/ритонавир у пациентов, ранее не получавших лечение (ARTEMIS) и получавших лечение (ODIN), и анализом данных, полученных в течение 48 недель из испытания GS-US-216-130 при терапии пациентов, не получавших ранее лечение и пациентов, получавших ранее лечение.

Низкие показатели развития резистентного вируса ВИЧ-1 наблюдались у пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, которые впервые получали лечение препаратом Резолста® или сочетанием дарунавир/ритонавир, 800/100 мг один раз в день, в сочетании с другими антиретровирусными препаратами, и у пациентов, получавших ранее антиретровирусные препараты и не имеющие мутаций, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру, получающих препарат Резолста® или дарунавир/ритонавир, 800/100 мг один раз в день, в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. Исследования показали развитие мутаций протеазы ВИЧ-1 и утрату восприимчивости к ингибиторам протеазы (ИП) ВИЧ при вирусологической неэффективности в конечной точке.

Перекрестная резистентность

При вирусологической неэффективности в исследовании GS-US-216-130 не наблюдалось перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ.

Показания к применению

Препарат Резолста® в сочетании с другими антиретровирусными лекарственными средствами показан для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Применение препарата Резолста® должно определяться результатами генотипического тестирования.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Для получения полной дозы дарунавира и кобицистата, таблетки следует проглатывать целиком.

Препарат Резолста® необходимо принимать в течение 30 минут после еды. После начала терапии препаратом Резолста®, пациенты не должны изменять дозировку или прекращать лечение без указаний лечащего врача.

Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуемая доза составляет одну таблетку препарата Резолста®, один раз в день в течение 30 минут после еды.

Пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуемая доза составляет одну таблетку препарата Резолста® один раз в день в течение 30 минут после еды у пациентов ранее принимавших антиретровирусные лекарственные средства, но не имеющие мутаций, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру (DRV-RAM)*, с плазменной концентрацией РНК ВИЧ-1 <100 000 копий/мл и количеством клеток CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ /л.

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

Всем остальным пациентам, ранее получавшим антиретровирусную терапию или при отсутствии результатов генотипического тестирования ВИЧ-1, применение препарата Резолста® не подходит, и им рекомендуется применение другой антиретровирусной терапии. *Рекомендации в случае пропущенной дозы*

Если прием таблетки Резолста® был пропущен в течение 12 часов с момента обычного времени приема, то пациент должен принять предписанную дозу препарата Резолста® во время еды как можно скорее. Если с момента обычного приема таблетки прошло более 12 часов, то пропущенную дозу не следует принимать, и пациент должен возобновить обычный режим приема препарата.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Имеются ограниченные данные по применению препарата Резолста® у пациентов старше 65 лет, поэтому препарат следует использовать с осторожностью в данной группе пациентов.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические данные по применению препарата Резолста® у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Дарунавир и кобицистат метаболизируются в печени. Отдельные испытания сочетания дарунавир/ритонавир и кобицистата предполагают, что корректировка дозы не требуется у пациентов с незначительной (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью, однако, препарат Резолста® следует применять с осторожностью у этих пациентов.

Отсутствуют данные относительно применения дарунавира или кобицистата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Тяжелая печеночная недостаточность может привести к увеличению воздействия дарунавира и/или кобицистата и ухудшению его профиля безопасности. Таким образом, препарат Резолста® не рекомендуется использовать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).

Почечная недостаточность

Было установлено, что кобицистат снижает клиренс креатинина за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина. Препарат Резолста® не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина менее 70 мл/мин, в случае, если одновременно применяемое средство (например, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовира дизопроксил фумарат или адефовир дипивоксил) требует корректировки дозы, основанной на клиренсе креатинина.

Учитывая очень незначительное выведение кобицистата и дарунавира через почки, особых мер предосторожности или коррекции дозы препарата Резолста® не требуется у пациентов с почечной недостаточностью. Применение дарунавира, кобицистата или их комбинации не изучалось у пациентов, находящихся на диализе, и, соответственно, рекомендации для этих пациентов отсутствуют.

Для получения более подробной информации см. инструкцию по медицинскому применению кобицистата.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Резолста® у детей не установлена. Данные отсутствуют.

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Резолста® основан на имеющихся данных, полученных из клинических испытаний дарунавира, усиленного кобицистатом или ритонавиром, и кобицистата, и из пост-регистрационных данных сочетания дарунавир/ритонавир. Во многих случаях неясно, связаны ли сообщаемые нежелательные реакции с дарунавиром, ритонавиром, кобицистатом, широким диапазоном лекарственных средств, которые используются для лечения ВИЧ-инфекции, или являются результатом развития основного заболевания.

Так как препарат Резолста® содержит дарунавир и кобицистат, могут возникать нежелательные реакции, связанные с каждым из содержащихся лекарственных средств.

Во время клинических исследований III фазы GS-US-216-130 при применении сочетания дарунавир/кобицистат, у 66.5% пациентов отмечалось, по крайней мере, одно побочное действие. Средняя продолжительность составила 58.4 недель. Наиболее распространенные побочные действия включают диарею (28%), тошноту (23%) и сыпь (16%).

Серьезные побочные действия включают сахарный диабет, гиперчувствительность (на лекарство), воспалительный синдром восстановления иммунитета, сыпь и рвоту. Все эти серьезные нежелательные реакции наблюдались у одного пациента (0.3%) за исключением сыпи у 2 (0.6%) пациентов.

В исследовании сочетанием дарунавир/ритонавир, у пациентов ранее получавших лечение сочетанием дарунавир/ритонавир, 600/100 мг дважды в день, у 51.3% пациентов наблюдалась, по крайней мере, одно побочное действие. Общая средняя продолжительность лечения пациентов составляла 95.3 недель.

Наиболее распространенные побочные действия, выявленные в ходе клинических испытаний в виде спонтанных сообщений, включают: диарею, тошноту, сыпь, головную боль и рвоту. Наиболее распространенные серьезные реакции: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, воспалительный синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и пирексия.

Анализ 96 недель терапии показал, что профиль безопасности сочетания дарунавир/ритонавир 800/100 мг однократно в день, у пациентов, ранее получавших лечение, был сравним с профилем безопасности дарунавир/ритонавир 600/100 мг дважды в день, у пациентов, ранее получавших лечение за исключением тошноты, которая наблюдалась чаще у пациентов, ранее не получавших лечение. Разницу составили случаи тошноты незначительной степени интенсивности. Анализ 192 недель терапии не обнаружил новой информации по безопасности, у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии, у которых средняя продолжительность лечения дарунавиром/ритонавиром 800/100 мг один раз в день составила 162.5 недели.

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены по классу систем органов (КСО) и частоте проявления. В каждой категории частоты проявления нежелательные реакции представлены в порядке снижения тяжести проявления. Категории частоты появления определялись следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), и неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нежелательные реакции при приеме дарунавира/кобицистата у взрослых пациентов

Класс системы органов по MedDRA, частота проявления	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
часто	(лекарственная) гиперчувствительность
нечасто	воспалительный синдром восстановления иммунитета
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
часто	анорексия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия,

	гипертриглицеридемия, гиперлипидемия
<i>Психические расстройства</i>	
часто	аномальные сновидения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
очень часто	головная боль
<i>Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
очень часто	диарея, тошнота
часто	рвота, боли в животе, вздутие живота, диспепсия, метеоризм, повышение уровня ферментов поджелудочной железы
нечасто	острый панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
часто	повышение уровня печеночных ферментов
нечасто	гепатит*, цитолитический гепатит*
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
очень часто	сыпь (в том числе макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная, зудящая сыпь, генерализованная сыпь и аллергический дерматит)
часто	ангионевротический отек, зуд, крапивница
редко	реакция на лекарственный препарат с эозинофилией и системными симптомами*, синдром Стивенса-Джонсона*
неизвестно	токсический эпидермальный некролиз*, острый генерализованный экзантематозный пустулез*
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
часто	миалгия
нечасто	остеонекроз*
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы</i>	
нечасто	гинекомастия*
<i>Осложнения общего характера и реакции в месте введения</i>	
часто	усталость
нечасто	астения
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
часто	повышение уровня креатинина в крови

* данные нежелательные реакции на препарат не сообщались в клинических испытаниях с сочетанием дарунавир/кобицистат, но отмечались во время лечения сочетанием дарунавир/ритонавир, и могут ожидаться при лечении сочетанием дарунавир/кобицистат.

Описание отдельных побочных реакций

Сыпь

В клинических исследованиях с сочетанием дарунавир/ритонавир и сочетанием дарунавир/кобицистат, сыпь, в основном, была от легкой до умеренной степени тяжести, часто возникала в течение первых четырех недель лечения и проходила при продолжении терапии. В клиническом исследовании в одной группе, при применении дарунавир в дозировке 800 мг один раз в день в сочетании с кобицистатом 150 мг один раз в день и другими антиретровирусными препаратами, 2.2% пациентов прекратили лечение по причине появления сыпи.

Метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии возможно повышение веса и уровней липидов и глюкозы в крови.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

Поступали сообщения о повышении уровня креатинфосфокиназы, болях в мышцах, миозите и редко, рабдомиолизе при использовании ингибиторов протеазы ВИЧ, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

Поступали сообщения о случаях остеонекроза, особенно, у пациентов с общепризнанными факторами риска, распространенной ВИЧ-инфекцией или длительно применяющих комбинированную антиретровирусную терапию (КАРТ). Частота данных случаев неизвестна.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии, возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомную или остаточную оппортунистическую инфекцию. Также, отмечались аутоиммунные нарушения (такие как, болезнь Грейвса); время от начала лечения и до развития симптомов нарушения очень варьирует, симптомы могут проявляться спустя месяцы после начала лечения.

Кровотечение у больных гемофилией

Поступали сообщения об увеличении случаев спонтанного кровотечения у больных гемофилией, получающих антиретровирусные ингибиторы протеазы.

Снижение ожидаемого клиренса креатинина

Было установлено, что кобицистат снижает предполагаемый клиренс креатинина за счет ингибирования почечной канальцевой секреции креатинина. Увеличение сывороточного креатинина вследствие ингибирующего действия кобицистата обычно не превышает 0.4 мг/дл.

Действие кобицистата на сывороточный креатинин исследовалось у пациентов с нормальной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 80 мл/мин) и с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени (рСКФ: 50-79 мл/мин). Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по методу Кокрофт-Голта (СКФ_{КГ}) от исходного уровня наблюдалось в течение 7 дней после начала лечения кобицистатом 150 мг среди пациентов с нормальной функцией почек (-9.9 ± 13.1 мл/мин) и почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени (-11.9 ± 7.0 мл/мин). Данное снижение СКФ_{КГ} было обратимым после отмены кобицистата и не влияло на фактическую скорость клубочковой фильтрации, что определялось по клиренсу рентгеноконтрастного препарата, йогексола.

Отмечалось снижение рСКФ_{КГ} на 2-ой неделе, которое сохранялось стабильным до 48-ой недели. Среднее изменение рСКФ_{КГ} от исходного уровня составило -9.6 мл/мин на 2 неделе, и -9.6 мл/мин на 48 неделе.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Резолста® у детей не установлена.

Другие особые группы

Пациенты с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В и/или С

Информация по применению препарата Резолста® у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В и/или С ограничена. Среди 1968 пациентов, ранее получавших лечение и принимавших даунавивир в комбинации с ритонавиром 600/100 мг дважды в день, у 236 пациентов отмечалось наличие сопутствующей инфекции вируса гепатита В или С. Пациенты с сочетанной инфекцией были более склонны к повышению исходного и возникшего в ходе лечения уровня печеночных трансаминаз, в сравнении с пациентами без хронического вирусного гепатита.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Совместное применение со следующими лекарственными средствами противопоказано из-за потенциальной возможности утраты терапевтического эффекта:

- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (противосудорожные средства);
- рифампицин (антимикобактериальные средства);
- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (препараты растительного происхождения).

Совместное применение со следующими лекарственными средствами противопоказано из-за возможности развития тяжелых и/или угрожающих жизни побочных реакций:

- альфузозин (антагонист альфа-1-адренорецепторов);
- амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, ранолазин, лидокаин для системного применения (антиаритмические/ антиангинальные средства);
- астемизол, терфенадин (антигистаминные препараты);
- колхицин, при использовании у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью (противоподагрические препараты);
- рифампицин (антимикобактериальные средства);
- производные спорыньи (например, дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилергоновин);
- цизаприд (средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта);
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (антипсихотические средства/нейролептики);
- элбасвир/гразопревир (противовирусный препарат прямого действия против вируса гепатита С)
- триазолам, мидазолам для перорального применения (седативные/снотворные средства);

- силденафил - для лечения легочной артериальной гипертензии, аванафил (ингибиторы ФДЭ-5);
- симвастатин и ловастатин (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы);
- тикагрелор (ингибитор агрегации тромбоцитов).

Лекарственные взаимодействия

Испытания взаимодействия лекарственных средств не проводились для препарата Резолста®. Так как препарат Резолста® содержит дарунавир и кобицистат, взаимодействия, которые были определены для дарунавира (в сочетании с низкой дозой ритонавира) и для кобицистата, определяют взаимодействия, которые могут произойти во время приема препарата Резолста®. Испытания взаимодействия с дарунавиром/ритонавиром и кобицистатом проводились только у взрослых.

Лекарственные препараты, на которые могут оказывать действие дарунавир/кобицистат

Дарунавир является ингибитором CYP3A, слабым ингибитором CYP2D6 и ингибитором P-gp. Кобицистат это необратимый ингибитор CYP3A и слабый ингибитор CYP2D6. Кобицистат ингибирует транспортеры р-гликопротеина (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 и OATP1B3. Одновременное применение кобицистата с лекарственными средствами, которые являются субстратами этих транспортеров, может привести к повышенным плазменным концентрациям одновременно принимаемых лекарственных средств. Кобицистат не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19. Кобицистат не индуцирует CYP1A2 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, или P-gp (MDR1). Одновременное применение дарунавира/кобицистата и лекарственных средств, которые в основном метаболизируются CYP3A, может привести к увеличению системного воздействия таких лекарственных средств, которые могут повысить или продлить их терапевтический эффект и привести к развитию нежелательных реакций.

Таким образом, препарат Резолста® не рекомендуется принимать в сочетании с лекарственными средствами, клиренс которых в значительной степени зависит от CYP3A и повышенное системное воздействие может привести к серьезным и/или угрожающим жизни явлениям (узкий терапевтический индекс).

Лекарственные препараты, которые влияют на экспозицию дарунавир/кобицистат

Дарунавир и кобицистат метаболизируются CYP3A. Предполагается, что лекарственные препараты, которые индуцируют активность CYP3A, повышают клиренс дарунавира и кобицистата, что приводит к понижению концентраций дарунавира и кобицистата в плазме (например, эфавиренз, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, рифапентин, рифабутин, зверобой продырявленный) (см. таблицу лекарственных взаимодействий ниже).

Одновременное применение препарата Резолста® и других лекарственных средств, ингибирующих СУРЗА, может снизить клиренс дарунавира и кобицистата, и привести к увеличению концентрации дарунавира и кобицистата в плазме (например, системных азолов, таких как, кетоконазол и клотримазол). Эти взаимодействия описаны в таблице лекарственных взаимодействий ниже.

Не следует принимать препарат Резолста® одновременно с препаратами, содержащими ритонавир или кобицистат. Препарат Резолста® не следует принимать в комбинации с отдельными компонентами препарата Резолста® (дарунавир или кобицистат). Не следует принимать препарат Резолста® в комбинации с другими антиретровирусными средствами, которые требуют повышения дозы, поскольку рекомендации по дозированию для таких комбинаций не установлены.

Таблица лекарственных взаимодействий

Предполагаемые взаимодействия между препаратом Резолста® и антиретровирусными и другими (не антиретровирусными) лекарственными средствами, перечислены в таблице ниже и основаны на выявленных взаимодействиях с дарунавиром/ритонавиром и кобицистатом.

Профиль взаимодействия дарунавира зависит от того, используется ли ритонавир или кобицистат в качестве фармакокинетического усилителя, поэтому могут быть различные рекомендации по использованию дарунавира с сопутствующими препаратами. В таблице ниже приведены рекомендации по применению препарата Резолста®, отличающиеся от рекомендаций для дарунавира, усиленного низкой дозой ритонавира.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ		
Лекарственные препараты по терапевтическим областям применения	Взаимодействие	Рекомендации, касающиеся совместного приема
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ		
<i>Ингибиторы переноса молекулярной цепочки интегразы</i>		
Долутегравир	На основании теоретических предположений, не ожидается влияния долутегравира на фармакокинетику препарата Резолста®.	Совместное применение препарата Резолста® и долутегравира не требует коррекции доз.
Ралтегравир	Некоторые клинические испытания предполагают, что ралтегравир может привести к умеренному снижению плазменной концентрации дарунавира.	В настоящее время влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме не предполагается клинически значимым; препарат Резолста® и

		ралтегравир могут использоваться без корректировки доз.
<i>Нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)</i>		
Диданозин 400 мг один раз в день	На основании теоретических предположений, взаимодействия по механизму действия не ожидается.	Препарат Резолста® и диданозин можно использовать без корректировки доз. При совместном приеме диданозина и препарата Резолста®, диданозин следует принимать натощак за 1 час до или через 2 часа после приема препарата Резолста® (принятого с пищей).
Тенофовира дизопроксила фумарат	На основании теоретических предположений, препарат Резолста® может повышать концентрации тенофовира в плазме (ингибирование Р-гликопротеина)	Препарат Резолста® и тенофовира дизопроксила фумарат могут использоваться без корректировки доз. Может потребоваться контроль функции почек при применении препарата Резолста® в сочетании с тенофовира дизопроксила фумаратом, особенно у пациентов с предшествующей системной или почечной болезнью, или у пациентов, принимающих нефротоксические средства.
Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Основываясь на различных путях выведения других НИОТ (то есть, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин), которые в основном выводятся через почки, и абакавир, для которого метаболизм не опосредован СУР, никаких взаимодействий не ожидается для этих лекарственных соединений с препаратом Резолста®.	Препарат Резолста® можно применять с данными НИОТ без коррекции дозы.
<i>Ненуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ)</i>		
Эфавиренз	На основании теоретических предположений, эфавиренз	Совместное применение препарата Резолста® и эфавиренза не

	<p>может понижать концентрации дарунавира и/ или кобицистата в плазме (индуцирование СУРЗА)</p>	<p>рекомендуется. Данная рекомендация отличается от рекомендаций для дарунавира, усиленного ритонавиром. См. инструкцию по медицинскому применению дарунавира для получения дополнительной информации.</p>
Этравирин	<p>На основании теоретических предположений, этравирин может понижать концентрации дарунавира и/ или кобицистата в плазме (индуцирование СУРЗА)</p>	<p>Совместное применение препарата Резолста® и этравирин не рекомендуется. Данная рекомендация отличается от рекомендаций для дарунавира, усиленного ритонавиром. См. инструкцию по медицинскому применению дарунавира для получения дополнительной информации.</p>
Невирапин	<p>На основании теоретических предположений, невирапин может понижать концентрации дарунавира и/или кобицистата в плазме (индуцирование СУРЗА). Предполагается, что препарат Резолста® повышает плазменные концентрации невирапина (ингибирование СУРЗА).</p>	<p>Совместное применение препарата Резолста® и невирапина не рекомендуется. Данная рекомендация отличается от рекомендаций для дарунавира, усиленного ритонавиром. См. инструкцию по медицинскому применению дарунавира для получения дополнительной информации.</p>
Рилпивирин	<p>На основании теоретических предположений, препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации рилпивирин (ингибирование СУРЗА)</p>	<p>Совместное применение препарата Резолста® и рилпивирин возможно без корректировки дозы, так как предполагаемое увеличение концентрации рилпивирин в плазме не считается клинически значимым.</p>
<p>АНТАГОНИСТ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CCR5</p>		

Маравирок 150 мг два раза в день	На основании теоретических предположений, препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации маравирока (ингибирование CYP3A)	Рекомендуемая доза маравирока составляет 150 мг два раза в день при совместном применении с препаратом Резолста®. Для получения более подробной информации, см. инструкцию по медицинскому применению маравирока.
АНТАГОНИСТ α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
Алфузозин	На основании теоретических предположений, препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации алфузозина (ингибирование CYP3A)	Совместное применение препарата Резолста® с алфузозином противопоказано.
ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА		
Алфентанил	На основании теоретических предположений, препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации алфентанила.	Одновременное применение с препаратом Резолста® может потребовать снижения дозы алфентанила, а также, необходимость наблюдения на предмет появления рисков пролонгированного или отсроченного угнетения дыхания .
АНТАЦИДЫ		
Алюминия/магния гидроксид Кальция карбонат	На основании теоретических предположений, взаимодействия по механизму действия не ожидается.	Препарат Резолста® и антациды могут использоваться одновременно без корректировки дозы.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ/АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон	На основании теоретических предположений, препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации антиаритмических средств (ингибирование CYP3A и/или CYP2D6)	При одновременном применении антиаритмических средств с препаратом Резолста®, рекомендуется соблюдать осторожность и осуществлять контроль терапевтических концентраций, по возможности.
Амиодарон Бепридил Дронедарон		Совместное применение амиодарона, бепридила, дронедарона, лидокаина

Лидокаин (системный) Хинидин Ранолазин		(системного), хинидина или ранолазина и препарата Резолста® противопоказано.
Дигоксин	На основании теоретических предположений, препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации дигоксина (ингибирование Р-гликопротеина)	При необходимости совместного применения с дигоксином, пациентам, принимающим препарат Резолста®, рекомендуется начинать с наименьших допустимых доз дигоксина. Дозу дигоксина следует титровать осторожно для получения желаемого клинического эффекта при проведении оценки общего клинического состояния пациента.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин	На основании теоретических предположений, ожидается, что кларитромицин будет повышать плазменные концентрации дарунавира и/или кобицистата (ингибирование СУР3А). Концентрации кларитромицина могут повышаться при совместном применении с препаратом Резолста® (ингибирование СУР3А)	Следует проявлять осторожность при совместном применении кларитромицина с препаратом Резолста®. Пациентам с почечной недостаточностью следует внимательно изучить инструкцию по медицинскому применению кларитромицина относительно рекомендуемой дозы.
АНТИКОАГУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА/ИНГИБИТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ		
Апиксабан Дабигатрана этексилат Ривароксабан	На основании теоретических предположений, совместное применение препарата Резолста® с данными антикоагулирующими средствами может повышать плазменные концентрации антикоагулянтов (ингибирование СУР3А и/или Р-гликопротеина).	Совместное применение препарата Резолста® с данными антикоагулянтами не рекомендуется.
Тикагрелор	На основании теоретических предположений,	Совместное применение препарата Резолста® с тикагрелором

	совместное применение препарата Резолста® с тикагрелором может повышать плазменные концентрации антикоагулянтов (ингибирование СУР3А и/или Р-гликопротеина).	противопоказано. Рекомендуется использовать другие антитромбоцитарные средства, не подвергающиеся ингибированию или индукции СУР (например, прасугрель).
Варфарин	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может изменять плазменные концентрации варфарина.	Рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО) при одновременном приеме варфарина и препарата Резолста®.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	На основании теоретических предположений данные противосудорожные средства могут снижать плазменные концентрации дарунавира и/или кобицистата (индуцирование СУР)	Совместное применение препарата Резолста® и данных противосудорожных средств противопоказано.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Растительные добавки Зверобой продырявленный	На основании теоретических предположений Зверобой продырявленный может снижать плазменные концентрации дарунавира и/или кобицистата (индуцирование СУР)	Совместное применение препарата Резолста® и Зверобоя продырявленного противопоказано.
Пароксетин Сертралин	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных антидепрессантов (ингибирование СУР2D6 и/или СУР3А). Предыдущие данные относительно дарунавира, усиленного ритонавиром, показали снижение концентраций данных антидепрессантов в плазме (неизвестный механизм); последний можно отнести к	При совместном применении данных антидепрессантов с препаратом Резолста® рекомендуется клинический мониторинг и может потребоваться корректировка дозы антидепрессантов.

Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	ритонавиру. На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных антидепрессантов (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).	
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Метформин	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации метформина (ингибирование MATE1).	Пациентам, которые принимают препарат Резолста®, требуется тщательный мониторинг и корректировка дозы метформина.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Клотримазол Флуконазол Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных противогрибковых средств, и концентрации дарунавира и/или кобицистата могут повышаться за счет данных противогрибковых средств (ингибирование CYP3A).	Рекомендуется соблюдать осторожность и осуществлять клинический мониторинг. Если требуется совместный прием, суточная доза итраконазола или кетоконазола не должна превышать 200 мг. Вориконазол не следует комбинировать с препаратом Резолста® до тех пор, пока оценка соотношения польза/риск оправдывает использование вориконазола.
Вориконазол	При совместном применении с препаратом Резолста® плазменные концентрации вориконазола могут повышаться или понижаться.	
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Колхицин	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации колхицина (ингибирование CYP3A и/или P-гликопротеина).	При необходимости лечения препаратом Резолста® рекомендуется снижение дозировки колхицина или прерывание лечения колхицином у пациентов с нормальной функцией почек или печени. Сочетание колхицина и препарата Резолста® противопоказано у

		пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.
ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА		
Артемизинин/Люмефантрин	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации люмефантрина (ингибирование CYP3A).	Препарат Резолста® и артемизинин/люмефантрин могут применяться без коррекции доз; однако, в связи с увеличением концентрации люмефантрина, комбинацию следует использовать с осторожностью.
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин	На основании теоретических предположений рифампин может снижать плазменные концентрации дарунавира и/или кобицистата (индуцирование CYP3A).	Комбинация рифампицина с препаратом Резолста® противопоказана.
Рифабутин Рифапентин	На основании теоретических предположений данные противомикобактериальные препараты могут снижать плазменные концентрации дарунавира и/или кобицистата. (индуцирование CYP3A)	Совместное применение препарата Резолста® с рифабутином и рифапентином не рекомендуется. Если данная комбинация необходима, рекомендуемая доза рифабутина составляет 150 мг 3-кратно в неделю в определенные дни (например, понедельник-среда-пятница). Повышенный мониторинг побочных реакций, связанных с приемом рифабутина, включая нейтропению и увеит, оправдан, в связи с ожидаемым увеличением воздействия рифабутина. Последующее снижение дозировки рифабутина не изучалось. Следует иметь в виду, что дозировка 150 мг дважды в неделю не может обеспечить оптимальный эффект рифабутина, что приводит к риску развития

		<p>резистентности к рифабутину и неэффективности лечения. Необходимо рассматривать официальные руководства относительно соответствующего лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данная рекомендация отличается от рекомендаций для дарунавира, усиленного ритонавиром. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по медицинскому применению дарунавира.</p>
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин</p> <p>Эверолимус</p>	<p>На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных противоопухолевых средств (ингибирование СУРЗА)</p>	<p>Концентрации данных лекарственных средств могут повышаться при одновременном применении с препаратом Резолста®, что приводит к увеличению вероятности проявления побочных явлений, которые обычно связаны с данными лекарственными средствами. Следует проявлять осторожность при комбинировании одного из данных противоопухолевых средств с препаратом Резолста®.</p> <p>Не рекомендуется совместное применение эверолимуса с препаратом Резолста®.</p>
АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ/ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
<p>Перфеназин Рисперидон Тиоридазин</p>	<p>На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать</p>	<p>Рекомендуется клинический мониторинг при совместном использовании препарата</p>

<p>Луразидон Пимозид Сертиндол Кветиапин</p>	<p>плазменные концентрации данных нейролептических средств (ингибирование CYP2D6)</p>	<p>Резолста[®], перфеназина, рисперидона или тиоридазина. Следует рассмотреть необходимость в снижении дозы нейролептиков при совместном применении с препаратом Резолста[®].</p> <p>Комбинация луразидона, пимозиды, кветиапина или сертиндола с препаратом Резолста[®] противопоказана.</p>
<p>β-БЛОКАТОРЫ</p>		
<p>Карведилол Метопролол Тимолол</p>	<p>На основании теоретических предположений препарат Резолста[®] может повышать плазменные концентрации бета блокаторов (ингибирование CYP3A)</p>	<p>Рекомендуется клинический мониторинг при совместном использовании препарата Резолста с β-блокаторами, и следует рассмотреть необходимость в снижении дозы β-блокаторов.</p>
<p>БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛЬЦЕВ</p>		
<p>Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил</p>	<p>На основании теоретических предположений препарат Резолста[®] может повышать плазменные концентрации данных блокаторов кальциевых каналов (ингибирование CYP3A и/или CYP2D6)</p>	<p>Рекомендуется клинический мониторинг терапевтических и нежелательных эффектов при совместном использовании препарата Резолста[®] и данных лекарственных средств.</p>
<p>КОРТИКОСТЕРОИДЫ</p>		
<p>Кортикостероиды, которые метаболизируются, главным образом, посредством CYP3A (включая бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизолон, триамцинолон).</p>	<p>Не проводились исследования лекарственного взаимодействия ни с одним из компонентов препарата Резолста[®].</p> <p>Плазменные концентрации данных лекарственных препаратов могут повышаться при совместном применении с препаратом Резолста[®], что приводит к сниженным плазменным концентрациям кортизола.</p>	<p>Совместное применение препарата Резолста[®] и кортикостероидов, которые метаболизируются посредством CYP3A (например, флутиказона пропионат или другие ингаляционные или назальные кортикостероиды) может повышать риск развития системных кортикостероидных эффектов, в том числе, синдром Кушинга и</p>

		<p>подавление функции надпочечников.</p> <p>Совместное применение с кортикостероидами, которые метаболизируются посредством СУР3А не рекомендуется.</p> <p>Применение допустимо только если потенциальная польза для пациента превосходит риск, в этом случае пациенты должны наблюдаться на наличие системных кортикостероидных эффектов. Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных кортикостероидов, которые менее зависимы от метаболизма СУР3А, например, беклометазон для интраназального или ингаляционного применения, особенно, при необходимости длительного применения.</p>
<p>Дексаметазон (для системного применения)</p>	<p>На основании теоретических предположений, дексаметазон (для системного применения) может понижать плазменные концентрации дарунавира и/или кобицистата. (индуцирование СУР3А)</p>	<p>Следует с осторожностью принимать дексаметазон для системного применения в сочетании с препаратом Резолста®.</p>
<p>АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА</p>		
<p>Бозентан</p>	<p>На основании теоретических предположений бозентан может понижать плазменные концентрации дарунавира и/или кобицистата (индуцирование СУР3А). Препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации бозентана</p>	<p>Совместное применение препарата Резолста® с бозентаном не рекомендуется.</p>

	(ингибирование СУР3А)	
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА С (НСV)		
<i>Ингибиторы NS3-4A</i>		
Элбасвир/гразопревир	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может усилить влияние гразопревира. (ингибирование OATP1B и СУР3А)	Совместное применение препарата Резолста® с комбинацией элбасвир/гразопревир противопоказано.
Боцепревир Телапревир	На основании теоретических предположений данные противовирусные средства могут понижать плазменные концентрации даунавира и/или кобицистата. Препарат Резолста® может понижать плазменные концентрации данных противовирусных средств.	Совместное применение препарата Резолста® с боцепревирином или теллапревирином не рекомендуется.
Симепревир	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации симепревира. Симепревир может повышать плазменные концентрации даунавира или/или кобицистата.	Совместное применение препарата Резолста® с симепревирином не рекомендуется.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин Флувастатин Питавастатин Правастатин Розувастатин	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. (ингибирование и/или транспорт СУР3А)	Одновременное использование ГМГ-КоА редуктазы с препаратом Резолста® может повышать плазменные концентрации гиполипидемических средств, что может привести к нежелательным явлениям, таким как миопатия. При необходимости совместного применения ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы и препарата Резолста®, рекомендуется начинать с наименьшей дозы и титровать до

Ловастатин Симвастатин		получения желаемого клинического эффекта наряду с наблюдением за безопасностью применения препарата. Совместное применение препарата Резолста® с ловастатином и симвастатином противопоказано.
АНТАГОНИСТЫ H₂-РЕЦЕПТОРА		
Циметидин Фамотидин Низатидин Ранитидин	На основании теоретических предположений, взаимодействия по механизму действия не ожидается	Препарат Резолста® можно принимать совместно с антагонистами H ₂ -рецептора без корректировки дозы.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Эверолимус	На основании теоретических предположений препарат Резолста® повышает плазменные концентрации данных иммунодепрессантов. (ингибирование CYP3A)	Необходимо проводить терапевтический лекарственный мониторинг иммунодепрессантов при их совместном применении с препаратом Резолста®. Не рекомендуется совместный прием препарата Резолста® с эверолимусом.
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА АГОНИСТЫ		
Сальметерол	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации сальметерола (ингибирование CYP3A)	Не рекомендуется совместный прием препарата Резолста® с сальметеролом. Совместное применение может привести к повышенному риску сердечно-сосудистых побочных реакций, связанных с сальметеролом, включая удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовую тахикардию.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ/ ЛЕЧЕНИЕ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ		
Бупренорфин / налоксон	На основании теоретических предположений препарат	Корректировка дозы бупренорфина может не потребоваться при

	Резолста® может повышать плазменные концентрации бупренорфина и/или норбупренорфина.	совместном применении с препаратом Резолста®, но рекомендуется тщательный клинический мониторинг признаков опиоидной токсичности.
Метадон	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации метадона. Во время применения дарунавира, усиленного ритонавиром, наблюдалось незначительное понижение плазменной концентрации метадона. См. инструкцию по медицинскому применению дарунавира для получения подробной информации.	Корректировка дозы метадона не требуется при совместном применении с препаратом Резолста®. Рекомендуется клинический мониторинг, так как поддерживающая терапия, возможно, потребует корректировки дозы у некоторых пациентов.
Фентанил Оксикодон Трамадол	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации анальгетиков (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).	Рекомендуется клинический мониторинг при совместном использовании препарата Резолста® с данными анальгетиками.
ЭСТРОГЕННЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА		
Этинилэстрадиол Норетиндрон	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может изменять плазменные концентрации этинил эстрадиола и/или норетиндрона (ингибирование CYP3A, индуцирование UGT/SULT).	Отсутствуют рекомендации по дозированию при использовании препарата Резолста® с пероральными контрацептивами. Следует рассматривать альтернативные методы контрацепции.
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА (ФДЭ-5)		
Для лечения эректильной дисфункции Силденафил Тадалафил Варденафил	На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ингибирование CYP3A).	Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции с препаратом Резолста® следует осуществлять с осторожностью. Если показано совместное применение препарата Резолста® с силденафилом,

Аванафил		<p>варденафилом или тадалафилом, однократная доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 часов, однократная доза варденафила не должна превышать 2.5 мг в течение 72 часов или однократная доза тадалафила не должна превышать 10 мг в течение 72 часов.</p> <p>Комбинация аванафила с препаратом Резолста® противопоказана.</p>
<p>Для лечения легочной артериальной гипертензии</p> <p>Силденафил Тадалафил</p>	<p>На основании теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ингибирование СYP3A).</p>	<p>Не установлена безопасная и эффективная доза силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии совместно с препаратом Резолста®. Существует повышенный риск возникновения побочных реакций, связанных с приемом силденафила (в том числе, нарушение зрения, артериальная гипотензия, длительная эрекция и обмороки). Таким образом, совместное применение препарата Резолста® с силденафилом для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Совместное применение препарата Резолста® с тадалафилом при лечении легочной артериальной гипертензии) не рекомендуется.</p>
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА		
<p>Деклансопризол Эзомепразол Лансопризол Омепразол Пантопризол Рабепразол</p>	<p>На основании теоретических предположений механистическое взаимодействие не происходит</p>	<p>Препарат Резолста® можно принимать совместно с ингибиторами протонного насоса без корректировки дозы.</p>
СЕДАТИВНЫЕ/ СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА		
Буспирон	На основании	Рекомендуется

<p>Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Мидазолам (парентеральный) Золпидем</p>	<p>теоретических предположений препарат Резолста® может повышать плазменные концентрации данных седативных/снотворных средств (ингибирование СYP3A).</p>	<p>клинический мониторинг при совместном использовании препарата Резолста® с данными седативными/снотворными и средствами, и следует рассматривать снижение дозы данных седативных/снотворных средств. Следует с осторожностью использовать препарат Резолста® совместно с парентеральным мидазоламом. Если препарат Резолста® применяется совместно с парентеральным мидазоламом, то процедура должна проводиться в отделении интенсивной терапии или аналогичных условиях, которые обеспечивают тщательный клинический мониторинг и соответствующее лечение в случае подавления дыхательной функции и/или длительной седации. Следует рассматривать корректировку дозы мидазолама, особенно при приеме более одной дозы мидазолама.</p>
<p>Мидазолам (пероральный) Триазолам</p>		<p>Совместное применение перорального мидазолама или триазолама с препаратом Резолста® противопоказано.</p>

Особые указания

Несмотря на то, что при применении антиретровирусной терапии наряду с эффективным подавлением вируса, также, обеспечивается и существенное снижение риска передачи ВИЧ половым путем, остаточный риск не исключается. Следует принять необходимые меры предосторожности с целью предотвращения передачи ВИЧ половым путем в соответствии, с национальными руководствами.

Рекомендуется проводить регулярную оценку вирусологического ответа. В

условиях отсутствия или потери вирусологического ответа, следует проводить испытание резистентности.

Дарунавир связывается преимущественно с α_1 -кислым гликопротеином. Это связывание с протеином зависит от концентрации и является показателем насыщения связывания. Таким образом, невозможно полное фракционирование протеина лекарственного средства значительно связанного с α_1 -кислым гликопротеином.

Пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Пациентам, ранее получавшим антиретровирусную терапию, с одной или более мутаций, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру DRV-
RAM или РНК ВИЧ-1 $>100\ 000$ копий/мл или количеством клеток CD4 + <100 клеток $\times 10^6$ /л, не следует принимать препарат Резолста®.

Комбинации с оптимизированной фоновой терапией (ОФТ), кроме ≥ 2 НИОТ не были изучены в данной популяции. Имеются ограниченные данные для пациентов с другими группами, отличными от группы В ВИЧ-1.

Пожилые пациенты

Поскольку имеющаяся информация о применении препарата Резолста® у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничена, следует с осторожностью применять препарат в данной группе пациентов, учитывая, что у данных пациентов чаще наблюдается снижение функции печени и наличие сопутствующих заболеваний или применение прочих препаратов.

Тяжелые кожные реакции

В исследованиях с сочетанием дарунавир/ритонавир (N = 3063), тяжелые кожные реакции, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или повышением уровня трансаминаз, были отмечены у 0.4% больных. Редко сообщалось о DRESS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и синдроме Стивенса-Джонсона ($<0.1\%$); во время пострегистрационного применения сообщалось о токсическом эпидермальном некролизе и остром генерализованном экзентематозном пустулезе. При появлении признаков и симптомов серьезных кожных реакций прием препарата Резолста® следует немедленно отменить. Данные признаки могут включать, но не ограничиваться следующими: сильная сыпь или сыпь, сопровождающаяся лихорадкой, общее недомогание, усталость, мышечная боль или боль в суставах, волдыри, поражения полости рта, конъюнктивит, гепатит и/или эозинофилия.

Сыпь возникала чаще у больных, ранее получавших лечение по схемам, содержащим дарунавир/ритонавир + ралтегравир по сравнению с пациентами, получавшими дарунавир/ритонавир без ралтегравира или ралтегравир без сочетания дарунавир/ритонавир.

Аллергия на сульфонамид

Дарунавир содержит сульфонамид. Препарат Резолста® следует использовать с осторожностью у пациентов с известной аллергией на сульфонамид.

Гепатотоксичность

Сообщалось о медикаментозном гепатите (в частности, острый гепатит, цитолитический гепатит) во время применения сочетания дарунавир/ритонавир. В ходе программы клинической разработки (N = 3063), гепатит сообщался у 0.5% пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию сочетанием дарунавир/ритонавир. У пациентов с уже существующей дисфункцией печени, включая хронический активный гепатит В или С, существует повышенный риск нарушения функции печени, включая тяжелые и печеночные побочные реакции с вероятностью летального исхода. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С, необходимо следовать соответствующей инструкции по применению этих лекарственных средств.

Соответствующее лабораторное тестирование должно проводиться до начала терапии препаратом Резолста® и, также, необходимо осуществлять наблюдение за состоянием пациентов в ходе лечения. До начала лечения, в особенности, в первые несколько месяцев лечения препаратом Резолста®, у больных с хроническими гепатитами, циррозом печени или у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз, следует рассмотреть необходимость мониторинга повышения уровня АСТ/АЛТ.

В случае появления у пациентов во время приема препарата Резолста® новых признаков нарушения функции печени или ухудшение существующих (в том числе клинически значимое повышение печеночных ферментов и/или симптомов, таких как, усталость, отсутствие аппетита, тошнота, желтуха, потемнение мочи, боли в печени, гепатомегалия печени), следует немедленно прекратить лечение.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность применения препарата Резолста®, дарунавир или кобицистата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не установлена. Поэтому препарат Резолста® противопоказан для применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. В связи с увеличением концентраций несвязанного дарунавир в плазме, препарат Резолста® следует использовать с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность

Было установлено, что кобицистат снижает клиренс креатинина за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина. Этот эффект на сывороточный креатинин, приводящий к снижению расчетного клиренса креатинина следует учитывать при назначении препарата Резолста® пациентам, у которых клиренс креатинина используется для определения аспектов их клинического лечения, в том числе корректировки доз сопутствующих лекарственных средств. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по медицинскому применению кобицистата.

Пациентам с клиренсом креатинина менее 70 мл/мин не следует начинать терапию препаратом Резолста® в случае совместного применения с одним

или более средством, требующим корректировки дозы на основе клиренса креатинина (например, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовира дизопроксила фумарат или адефовира дипивоксил).

Не требуется специальных мер предосторожности или корректировки дозы у пациентов с почечной недостаточностью. Так как дарунавир и кобицистат значительно связываются с белками плазмы, маловероятно, их значительное выведение при гемодиализе или перитонеальном диализе.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы определить, связано ли одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и кобицистата с большим риском развития почечных нежелательных реакций по сравнению с режимами, которые включают тенофовира дизопроксила фумарат без кобицистата.

Пациенты с гемофилией

Поступали сообщения об увеличении случаев кровотечений, включая спонтанные гематомы на коже и гемартроз у пациентов с гемофилией типа А и В, получавших лечение ИП ВИЧ. Некоторые пациенты принимали дополнительный фактор VIII. В более чем половине известных случаев, лечение ИП ВИЧ было продолжено или возобновлено, если оно ранее было прекращено. Имеется предположительная причинно-следственная связь, в то же время механизм действия не установлен. Поэтому, пациенты с гемофилией должны быть осведомлены о возможности учащения кровотечений.

Вес и метаболические параметры

На фоне антиретровирусной терапии возможно увеличение веса и уровней липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с типом лечения и образом жизни. Что касается липидов, имеется несколько случаев, подтверждающих, что данный эффект связан с определенным типом лечения, в то время как, в отношении увеличения веса нет достоверных сведений, позволяющих связать данный эффект с какой-либо определенной терапией. Контроль уровня липидов и глюкозы в крови должен проводиться в соответствии с установленными правилами лечения ВИЧ-инфекции. Лечение нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии с клинической практикой.

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (в том числе, использование кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза сообщались в основном у больных с ВИЧ заболеванием и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ). Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах, тугоподвижность суставов или трудности при движении.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ), может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или

остаточные оппортунистические патогены и вызывать серьезные клинические состояния или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в первые недели или месяцы начала КАРТ. Соответствующие примеры – цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или фокальные микобактериальные инфекции и пневмонии, вызванные *Pneumocystis jirovecii* (ранее известный как *Pneumocystis carinii* - пневмоцистная пневмония). Любые воспалительные симптомы должны оцениваться, и при необходимости, следует начинать лечение. Кроме того, активация простого герпеса и опоясывающего герпеса наблюдается в клинических испытаниях с дарунавиром при совместном применении с низкой дозой ритонавира.

Аутоиммунные расстройства (такие как, болезнь Грейвса), также возникают в условиях иммунной реактивности; однако, время до появления симптомов очень вариабельно и данные расстройства могут проявиться спустя месяцы после начала лечения.

Взаимодействия с лекарственными средствами

Лекарственные взаимодействия с угрожающими жизни последствиями и лекарственные взаимодействия с летальным исходом были зарегистрированы у пациентов, получавших колхицин и сильные ингибиторы СYP3A и P-гликопротеина.

Препарат Резолста® не следует применять в сочетании с другим антиретровирусным средством, для которого требуется усилитель фармакокинетических свойств, так как рекомендуемые дозировки для такой комбинации не установлены. Препарат Резолста® не следует применять одновременно с препаратами, содержащими ритонавир или схемами лечения, содержащими ритонавир или кобицистат.

В отличие от ритонавира, кобицистат не является индуктором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, или UGT1A1. При переходе с усилителя фармакокинетических свойств, ритонавира, на кобицистат, необходимо проявлять осторожность в течение первых двух недель лечения препаратом Резолста®, особенно если дозы любого из совместно принимаемых лекарственных средств титровались или корректировались во время применения ритонавира в качестве усилителя фармакокинетических свойств.

Беременность

Надлежащие и контролируемые исследования дарунавира или кобицистата у беременных женщин отсутствуют. Препарат Резолста® следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск.

Лактация

Неизвестно выделяется ли дарунавир или кобицистат из организма с грудным молоком. Как по причине наличия вероятности передачи инфекции ВИЧ, так и вследствие возможности развития побочных реакций у вскармливаемых грудью детей, необходимо проинформировать женщину о необходимости отказаться от грудного вскармливания, если она

принимает препарат Резолста®.

Фертильность

Данные о влиянии дарунавира или кобицистата на фертильность отсутствуют.

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

Препарат Резолста® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Тем не менее, у некоторых пациентов отмечалось головокружение во время лечения по схемам, содержащим дарунавир с кобицистатом, и это следует учитывать при рассмотрении возможности пациента управлять транспортным средством или работать с механизмами.

Передозировка

Сведения об острой передозировке при приеме препарата Резолста® или дарунавира в комбинации с кобицистатом у людей ограничены. Здоровые добровольцы принимали однократно до 3200 мг дарунавира в виде раствора для приема внутрь и до 1600 мг в виде таблеток дарунавира в комбинации с ритонавиром, при этом нежелательных симптоматических эффектов не было отмечено. Специфический антидот неизвестен.

Лечение: при передозировке препаратом Резолста® следует проводить общую поддерживающую терапию с мониторингом основных физиологических показателей и наблюдением за клиническим состоянием пациента. При необходимости, выведение неабсорбированного вещества может быть достигнуто рвотой. Также, допускается прием активированного угля с целью выведения неабсорбированного вещества. Так как дарунавир и кобицистат преимущественно связываются с белками плазмы, значимое удаление активных веществ посредством диализа маловероятно.

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают во флаконы из полиэтилена высокой плотности белого цвета вместимостью 120 мл, запаянные фольгой, с полипропиленовыми крышками с защитой от открывания детьми.

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Янссен Орто ЛЛС, Гурабо, Пуэрто Рико

Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия

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

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com