

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТИВИКАЙ® / TIVICAY®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

«Глаксо Вэллком С.А.», Испания

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «__» 05 04 22 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика	Фармакодинамика
<u>Механизм действия</u>	<u>Механизм действия</u>
Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ посредством связывания с активным участком интегразы и блокирования этапа переноса цепи во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ.	Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ посредством связывания с активным участком интегразы и блокирования этапа переноса цепи во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ.
<u>Фармакодинамические эффекты</u>	<u>Фармакодинамические эффекты</u>
<i>Противовирусная активность в культуре клеток</i>	<i>Противовирусная активность в культуре клеток</i>
Значение ИК ₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) долутегравира в отношении различных лабораторных штаммов при использовании моноклеарных клеток периферической крови (МКПК) составляло 0,5 нМ, а при использовании клеток МТ-4 находилось в диапазоне 0,7–2 нМ. Сходные значения	Значение ИК ₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) долутегравира в отношении различных лабораторных штаммов при использовании моноклеарных клеток периферической крови (МКПК) составляло 0,5 нМ, а при использовании клеток МТ-4 находилось в диапазоне 0,7–2 нМ. Сходные значения

Старая редакция	Новая редакция
ИК₅₀ наблюдались для клинических изолятов, без существенных различий между субтипами; в панели, состоящей из 24 изолятов ВИЧ-1 субтипов А, В, С, D, Е, F и G и группы О, среднее значение ИК₅₀ составило 0,2 нМ (диапазон 0,02–2,14). Среднее значение ИК₅₀ для трех изолятов ВИЧ-2 составило 0,18 нМ (диапазон 0,09–0,61). <i>Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами</i> Не наблюдались антагонистические эффекты <i>in vitro</i> между долутегравиром и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегравиром. Кроме того, рибавирин не оказывал выраженного влияния на активность долутегавира. <i>Влияние сыворотки крови человека</i> В 100 % сыворотке крови человека отмечалось в среднем 75-кратное изменение (КИ) концентрации белка, в результате чего ИК₉₀ (ингибирующая концентрация, необходимая для 90 % ингибирования), скорректированная с учетом связывания с белками, составляла 0,064 мкг/мл.	ИК₅₀ наблюдались для клинических изолятов, без существенных различий между субтипами; в панели, состоящей из 24 изолятов ВИЧ-1 субтипов А, В, С, D, Е, F и G и группы О, среднее значение ИК₅₀ составило 0,2 нМ (диапазон 0,02–2,14). Среднее значение ИК₅₀ для трех изолятов ВИЧ-2 составило 0,18 нМ (диапазон 0,09–0,61). <i>Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами</i> Не наблюдались антагонистические эффекты <i>in vitro</i> между долутегравиром и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегравиром. Кроме того, рибавирин не оказывал выраженного влияния на активность долутегавира. <i>Влияние сыворотки крови человека</i> В 100 % сыворотке крови человека отмечалось в среднем 75-кратное изменение (КИ) концентрации белка, в результате чего ИК₉₀ (ингибирующая концентрация, необходимая для 90 % ингибирования), скорректированная с учетом связывания с белками, составляла 0,064 мкг/мл.
Резистентность <u>Резистентность <i>in vitro</i></u> Развитие резистентности <i>in vitro</i> изучают с помощью серийного пассажа. Во время 112-дневного пассажа лабораторного штамма ППВ ВИЧ-1 выделенные мутации развивались медленно, с заменами в позициях S153Y и F, что приводило максимум к 4-кратному изменению (КИ)	Резистентность <u>Резистентность <i>in vitro</i></u> Развитие резистентности <i>in vitro</i> изучают с помощью серийного пассажа. Во время 112-дневного пассажа лабораторного штамма ППВ ВИЧ-1 выделенные мутации развивались медленно, с заменами в позициях S153Y и F, что приводило максимум к 4-кратному изменению (КИ)

Старая редакция	Новая редакция
чувствительности (диапазон 2–4). Эти мутации не были выделены у пациентов, получавших терапию долутегравиrom в рамках клинических исследований. С помощью штамма NL432 были выделены мутации E92Q (КИ = 3) и G193E (КИ = 3). Мутация E92Q была выделена у пациентов с изначально существовавшей резистентностью к ралтегравиру, впоследствии получавших терапию долутегравиrom (считается вторичной мутацией для долутегравира). Дополнительный пассаж субтипов В, С и А/Г вирусов дикого типа в присутствии долутегравира приводил к селекции мутаций R263K, G118R и S153T. В ходе клинических исследований сообщалось о замене R263K у двух отдельных пациентов с вирусом субтипов В и С, ранее получавших антиретровирусную терапию, но не получавших терапию ингибиторами интегразы, однако влияние на чувствительность к долутегравиру <i>in vitro</i> отсутствовало. Замена G118R снижает чувствительность к долутегравиру у сайт-направленных мутантных штаммов (КИ = 10), но не была обнаружена у пациентов, получавших долутегравиr в клинических исследованиях фазы III. Первичные мутации для ралтегравира и	чувствительности (диапазон 2–4). Эти мутации не были выделены у пациентов, получавших терапию долутегравиrom в рамках клинических исследований. С помощью штамма NL432 были выделены мутации E92Q (КИ = 3) и G193E (КИ = 3). Мутация E92Q была выделена у пациентов с изначально существовавшей резистентностью к ралтегравиру, впоследствии получавших терапию долутегравиrom (считается вторичной мутацией для долутегравира). Дополнительный пассаж субтипов В, С и А/Г вирусов дикого типа в присутствии долутегравира приводил к селекции мутаций R263K, G118R и S153T. В ходе клинических исследований сообщалось о замене R263K у двух отдельных пациентов с вирусом субтипов В и С, ранее получавших антиретровирусную терапию, но не получавших терапию ингибиторами интегразы, однако влияние на чувствительность к долутегравиру <i>in vitro</i> отсутствовало. Замена G118R снижает чувствительность к долутегравиру у сайт-направленных мутантных штаммов (КИ = 10), но не была обнаружена у пациентов, получавших долутегравиr в клинических исследованиях фазы III. Первичные мутации для ралтегравира и
элвитегравира (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) по отдельности не оказывают влияние на чувствительность к долутегравиру <i>in vitro</i>. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, развившихся под воздействием ингибиторов интегразы (для ралтегравира и элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-направленными мутантными штаммами, чувствительность к долутегравиру оставалась неизменной	элвитегравира (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) по отдельности не оказывают влияние на чувствительность к долутегравиру <i>in vitro</i>. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, развившихся под воздействием ингибиторов интегразы (для ралтегравира и элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-направленными мутантными штаммами, чувствительность к долутегравиру оставалась неизменной

Старая редакция	Новая редакция
(КИ < 2 по сравнению с вирусом дикого типа), за исключением случая с мутациями Q148, где наблюдалась КИ 5–10 или выше для комбинаций некоторых вторичных мутаций. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) было также подтверждено в экспериментах с сайт-направленными мутантными штаммами с применением пассажей. В серийном пассаже со штаммом NL432, начиная с сайт-направленных мутантных штаммов с заменами N155H или E92Q, не наблюдалось дальнейшее развитие резистентности (КИ около 1, без изменений). Напротив, начиная с мутантных штаммов с заменой Q148H (КИ = 1), наблюдался ряд вторичных мутаций с последующим повышением КИ до значений >10. Клинически значимое пороговое значение фенотипической резистентности (КИ по сравнению с вирусом дикого типа) не определено; генотипическая резистентность лучше позволяла спрогнозировать результат. 705 резистентных к ралтегравирu изолятов, выделенных у пациентов, ранее получавших терапию ралтегравиром, были проанализированы на чувствительность к долутегравирu. Значение КИ для долутегравира составляет ≤ 10 в отношении	(КИ < 2 по сравнению с вирусом дикого типа), за исключением случая с мутациями Q148, где наблюдалась КИ 5–10 или выше для комбинаций некоторых вторичных мутаций. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) было также подтверждено в экспериментах с сайт-направленными мутантными штаммами с применением пассажей. В серийном пассаже со штаммом NL432, начиная с сайт-направленных мутантных штаммов с заменами N155H или E92Q, не наблюдалось дальнейшее развитие резистентности (КИ около 1, без изменений). Напротив, начиная с мутантных штаммов с заменой Q148H (КИ = 1), наблюдался ряд вторичных мутаций с последующим повышением КИ до значений >10. Клинически значимое пороговое значение фенотипической резистентности (КИ по сравнению с вирусом дикого типа) не определено; генотипическая резистентность лучше позволяла спрогнозировать результат. 705 резистентных к ралтегравирu изолятов, выделенных у пациентов, ранее получавших терапию ралтегравиром, были проанализированы на чувствительность к долутегравирu. Значение КИ для долутегравира составляет ≤ 10 в отношении
94 % из 705 клинических изолятов. <u>Резистентность <i>in vivo</i></u> Не было выявлено развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (ИНИ) или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутегравир и два НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III (n=1118, наблюдение в течение 48–	94 % из 705 клинических изолятов. <u>Резистентность <i>in vivo</i></u> Не было выявлено развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (ИНИ) или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутегравир и два НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III (n=1118, наблюдение в течение 48–

Старая редакция	Новая редакция
96 недель). У ранее не получавших лечение пациентов, принимавших долутегравир + ламивудин в исследованиях GEMINI до 96-й недели (n=716), не наблюдалось развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или класса НИОТ. В группе пациентов, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы (исследование SAILING), замены, связанные с приемом ингибиторов интегразы, наблюдались у 4/354 пациентов (наблюдение в течение 48 недель), получавших долутегравир в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих четырех пациентов у двух отмечалась уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальной КИ 1,93, у одного пациента была отмечена полиморфная замена V151V/I в гене интегразы с максимальной КИ 0,92 и у одного пациента изначально имелись мутации в гене интегразы — как предполагается, этот пациент ранее принимал ингибиторы интегразы или был инфицирован путем трансмиссии резистентным к ингибиторам интегразы вирусом. Мутация R263K была также выделена <i>in vitro</i> (см. выше).	96 недель). У ранее не получавших лечение пациентов, принимавших долутегравир + ламивудин в исследованиях GEMINI до 96-й недели (n=716), не наблюдалось развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или класса НИОТ. В группе пациентов, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы (исследование SAILING), замены, связанные с приемом ингибиторов интегразы, наблюдались у 4/354 пациентов (наблюдение в течение 48 недель), получавших долутегравир в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих четырех пациентов у двух отмечалась уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальной КИ 1,93, у одного пациента была отмечена полиморфная замена V151V/I в гене интегразы с максимальной КИ 0,92 и у одного пациента изначально имелись мутации в гене интегразы — как предполагается, этот пациент ранее принимал ингибиторы интегразы или был инфицирован путем трансмиссии резистентным к ингибиторам интегразы вирусом. Мутация R263K была также выделена <i>in vitro</i> (см. выше).
На фоне резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (исследование VIKING-3) следующие мутации были выделены у 32 пациентов с вирусологической неэффективностью, определенной протоколом исследования (ВНОП), на 24-й неделе с парными генотипами (все пациенты получали долутегравир в дозе 50 мг два раза в сутки с оптимизированной базовой терапией):	На фоне резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (исследование VIKING-3) следующие мутации были выделены у 32 пациентов с вирусологической неэффективностью, определенной протоколом исследования (ВНОП), на 24-й неделе с парными генотипами (все пациенты получали долутегравир в дозе 50 мг два раза в сутки с оптимизированной базовой терапией):

Старая редакция	Новая редакция
L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), N155H (n=1) и E157E/Q (n=1). Резистентность к ингибиторам интегразы, связанная с проведением терапии, обычно развивалась у пациентов с изначально существующей мутацией Q148 (на исходном этапе терапии или в анамнезе). У пяти других пациентов ВНОП была отмечена в период между 24-й и 48-й недель, и у двух из этих пяти пациентов были выявлены мутации, связанные с проведением терапии. Наблюдались следующие мутации или сочетания мутаций, возникшие во время проведения терапии: L74I (n=1), N155H (n=2). В исследовании VIKING-4 изучалось применение долутегравира (в сочетании с оптимизированной базовой терапией) у пациентов с первичной генотипической резистентностью к ИНИ на момент скрининга у 30 пациентов. Наблюдаемые мутации, связанные с проводимой терапией, соответствовали тем, которые наблюдались в исследовании VIKING-3. В группе пациентов детского возраста, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы,	L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), N155H (n=1) и E157E/Q (n=1). Резистентность к ингибиторам интегразы, связанная с проведением терапии, обычно развивалась у пациентов с изначально существующей мутацией Q148 (на исходном этапе терапии или в анамнезе). У пяти других пациентов ВНОП была отмечена в период между 24-й и 48-й недель, и у двух из этих пяти пациентов были выявлены мутации, связанные с проведением терапии. Наблюдались следующие мутации или сочетания мутаций, возникшие во время проведения терапии: L74I (n=1), N155H (n=2). В исследовании VIKING-4 изучалось применение долутегравира (в сочетании с оптимизированной базовой терапией) у пациентов с первичной генотипической резистентностью к ИНИ на момент скрининга у 30 пациентов. Наблюдаемые мутации, связанные с проводимой терапией, соответствовали тем, которые наблюдались в исследовании VIKING-3. В группе пациентов детского возраста, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы,
наблюдалась замена в гене интегразы G118R у 5/159 пациентов, получавших долутегавир в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих пяти пациентов у четырех отмечались следующие дополнительные замены, связанные с применением ингибиторов интегразы: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. Для четырех из пяти участников с появившейся заменой G118R были доступны фенотипические данные.	наблюдалась замена в гене интегразы G118R у 5/159 пациентов, получавших долутегавир в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих пяти пациентов у четырех отмечались следующие дополнительные замены, связанные с применением ингибиторов интегразы: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. Для четырех из пяти участников с появившейся заменой G118R были доступны фенотипические данные.

Старая редакция	Новая редакция
Кратность изменения (КИ) чувствительности к долутегавиру (по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировала от 6 до 25. <i>Влияние на показатели электрокардиограммы</i> Не было выявлено значимое влияние долутегавира на интервал QTc при применении в дозах, примерно в 3 раза превышающих терапевтические. Фармакокинетика Фармакокинетика долутегавира сходна у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Степень вариабельности параметров фармакокинетики долутегавира колеблется от низкой до умеренной. В исследованиях фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации в группе испытуемых (CVb%) для площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) и для максимальной концентрации (C_{max}) варьировал от ≈20 до 40 %, а концентрация в конце интервала дозирования (C_T) — от 30 до 65 %. Вариабельность фармакокинетики долутегавира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев.	Кратность изменения (КИ) чувствительности к долутегавиру (по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировала от 6 до 25. <i>Влияние на показатели электрокардиограммы</i> Не было выявлено значимое влияние долутегавира на интервал QTc при применении в дозах, примерно в 3 раза превышающих терапевтические. Фармакокинетика Фармакокинетика долутегавира сходна у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Степень вариабельности параметров фармакокинетики долутегавира колеблется от низкой до умеренной. В исследованиях фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации в группе испытуемых (CVb%) для площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) и для максимальной концентрации (C_{max}) варьировал от ≈20 до 40 %, а концентрация в конце интервала дозирования (C_T) — от 30 до 65 %. Вариабельность фармакокинетики долутегавира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев.
Внутрииндивидуальная вариабельность (CVw%) была ниже, чем вариабельность между участниками. <i>Всасывание</i> Долутегавир быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема препарата в форме таблеток составляет 2–3 ч.	Внутрииндивидуальная вариабельность (CVw%) была ниже, чем вариабельность между участниками. <i>Всасывание</i> Долутегавир быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема препарата в форме таблеток составляет 2–3 ч.

Старая редакция	Новая редакция
В случае приема препарата вместе с пищей повышается степень и снижается скорость всасывания долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров $AUC_{(0-\infty)}$ долутегравира повышалась на 33 %, 41 % и 66 %, C_{max} повышалась на 46 %, 52 % и 67 %, T_{max} удлинялось до 3, 4 и 5 ч по сравнению с 2 ч при приеме натощак, соответственно. Данное увеличение показателей не считается клинически значимым. Тем не менее, данное увеличение показателей может быть клинически значимым при наличии резистентности к определенным препаратам класса ингибиторов интегразы. Поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать препарат Тивикай вместе с пищей. Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена. <i>Распределение</i> Согласно данным, полученным <i>in vitro</i>, долутегравир в значительной степени (более 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения долутегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 17–	В случае приема препарата вместе с пищей повышается степень и снижается скорость всасывания долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров $AUC_{(0-\infty)}$ долутегравира повышалась на 33 %, 41 % и 66 %, C_{max} повышалась на 46 %, 52 % и 67 %, T_{max} удлинялось до 3, 4 и 5 ч по сравнению с 2 ч при приеме натощак, соответственно. Данное увеличение показателей не считается клинически значимым. Тем не менее, данное увеличение показателей может быть клинически значимым при наличии резистентности к определенным препаратам класса ингибиторов интегразы. Поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать препарат Тивикай вместе с пищей. Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена. <i>Распределение</i> Согласно данным, полученным <i>in vitro</i>, долутегравир в значительной степени (более 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения долутегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 17–
20 л, согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит от его концентрации. Соотношение общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составляло в среднем 0,441–0,535, что указывает на минимальную степень связывания радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Фракция	20 л, согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит от его концентрации. Соотношение общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составляло в среднем 0,441–0,535, что указывает на минимальную степень связывания радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Фракция

Старая редакция	Новая редакция
несвязанного долутегравира в плазме крови повышается при низкой концентрации сывороточного альбумина (менее 35 г/л), по результатам наблюдения пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.	несвязанного долутегравира в плазме крови повышается при низкой концентрации сывороточного альбумина (менее 35 г/л), по результатам наблюдения пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.
Долутеграви́р проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не получавших лечение пациентов, получающих стабильную терапию долутеграви́ром и абакави́ром + ламивуди́ном, концентрация долутеграви́ра в СМЖ составляла в среднем 18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного долутеграви́ра в плазме крови и превышает ИК₅₀).	Долутеграви́р проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не получавших лечение пациентов, получающих стабильную терапию долутеграви́ром и абакави́ром + ламивуди́ном, концентрация долутеграви́ра в СМЖ составляла в среднем 18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного долутеграви́ра в плазме крови и превышает ИК₅₀).
Долутеграви́р обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервикагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии.	Долутеграви́р обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервикагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии.
<i>Метаболизм</i>	<i>Метаболизм</i>
Долутеграви́р главным образом метаболизируется путем глюкуронирования с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 и незначительным участием изофермента CYP3A. Долутеграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, выведение почками в неизменном виде незначительно (<1 % дозы). 53 % общей дозы при приеме внутрь выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, обусловлено ли это явление, полностью или частично, неполным всасыванием действующего вещества или	Долутеграви́р главным образом метаболизируется путем глюкуронирования с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 и незначительным участием изофермента CYP3A. Долутеграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, выведение почками в неизменном виде незначительно (<1 % дозы). 53 % общей дозы при приеме внутрь выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, обусловлено ли это явление, полностью или частично, неполным всасыванием действующего вещества или

Старая редакция	Новая редакция
выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 32 % общей дозы при приеме внутрь выводится почками в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0 % общей дозы).	выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 32 % общей дозы при приеме внутрь выводится почками в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0 % общей дозы).
<i>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</i>	<i>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</i>
<i>In vitro</i> долутеграви́р демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование ($IK_{50} > 50$ мкмоль) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 или (УДФ-ГТ)2B7, либо переносчиков P-gr, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. <i>In vitro</i> долутеграви́р не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутеграви́ра на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами	<i>In vitro</i> долутеграви́р демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование ($IK_{50} > 50$ мкмоль) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 или (УДФ-ГТ)2B7, либо переносчиков P-gr, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. <i>In vitro</i> долутеграви́р не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутеграви́ра на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами
основных ферментов или переносчиков.	основных ферментов или переносчиков.
<i>In vitro</i> долутеграви́р не являлся субстратом OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 у человека.	<i>In vitro</i> долутеграви́р не являлся субстратом OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 у человека.
<i>Выведение</i>	<i>Выведение</i>
Конечный период полувыведения долутеграви́ра составляет около 14 ч. Кажущийся общий клиренс при приеме внутрь (CL/F) составляет примерно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов на	Конечный период полувыведения долутеграви́ра составляет около 14 ч. Кажущийся общий клиренс при приеме внутрь (CL/F) составляет примерно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов на

Старая редакция	Новая редакция
основании результатов популяционного фармакокинетического анализа.	основании результатов популяционного фармакокинетического анализа.
<i>Линейность/нелинейность</i>	<i>Линейность/нелинейность</i>
Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы препарата. После приема внутрь таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в целом долутегавир проявлял нелинейную фармакокинетику с менее чем пропорциональным дозе увеличением экспозиции в плазме крови от 2 до 100 мг; однако увеличение экспозиции долутегравира представляется пропорциональным дозе в диапазоне от 25 мг до 50 мг для таблеток, покрытых пленочной оболочкой. При приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 50 мг два раза в сутки экспозиция в течение 24 ч была примерно в два раза выше по сравнению с приемом в дозе 50 мг один раз в сутки.	Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы препарата. После приема внутрь таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в целом долутегавир проявлял нелинейную фармакокинетику с менее чем пропорциональным дозе увеличением экспозиции в плазме крови от 2 до 100 мг; однако увеличение экспозиции долутегравира представляется пропорциональным дозе в диапазоне от 25 мг до 50 мг для таблеток, покрытых пленочной оболочкой. При приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 50 мг два раза в сутки экспозиция в течение 24 ч была примерно в два раза выше по сравнению с приемом в дозе 50 мг один раз в сутки.
<i>Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость</i>	<i>Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость</i>
В рандомизированном исследовании с подбором доз у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получавших монотерапию долутегавиром (ING111521), была продемонстрирована быстрая, дозозависимая противовирусная активность со средним снижением количества РНК ВИЧ-1 на 2,5 log₁₀ на 11-й день при приеме в дозе 50 мг. Этот противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней после приема последней дозы в группе пациентов, получавшей таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 50 мг.	В рандомизированном исследовании с подбором доз у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получавших монотерапию долутегавиром (ING111521), была продемонстрирована быстрая, дозозависимая противовирусная активность со средним снижением количества РНК ВИЧ-1 на 2,5 log₁₀ на 11-й день при приеме в дозе 50 мг. Этот противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней после приема последней дозы в группе пациентов, получавшей таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 50 мг.
Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием объединенных данных	Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием объединенных данных

Старая редакция	Новая редакция
клинических исследований у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы позволяет предположить, что увеличение дозы с 50 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может повысить эффективность долутегравира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы и ограниченными возможностями лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Было спрогнозировано увеличение доли пациентов с ответом на терапию (РНК ВИЧ-1 <50 клеток/мл) на 24-й неделе примерно на 4–18 % среди пациентов с мутацией Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Хотя эти смоделированные результаты не были подтверждены в клинических исследованиях, применение данной высокой дозы может быть рассмотрено при наличии мутации Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I у пациентов с ограниченными вариантами лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Клинические данные по безопасности или эффективности применения таблеток,	клинических исследований у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы позволяет предположить, что увеличение дозы с 50 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может повысить эффективность долутегравира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы и ограниченными возможностями лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Было спрогнозировано увеличение доли пациентов с ответом на терапию (РНК ВИЧ-1 <50 клеток/мл) на 24-й неделе примерно на 4–18 % среди пациентов с мутацией Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Хотя эти смоделированные результаты не были подтверждены в клинических исследованиях, применение данной высокой дозы может быть рассмотрено при наличии мутации Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I у пациентов с ограниченными вариантами лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Клинические данные по безопасности или эффективности применения таблеток,
покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг два раза в сутки отсутствуют. При одновременном применении с атазанавиром существенно повышается экспозиция долутегравира, поэтому в данном случае не следует одновременно применять долутегравир в указанной высокой дозе, поскольку безопасность получаемой при этом экспозиции долутегравира не установлена.	покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг два раза в сутки отсутствуют. При одновременном применении с атазанавиром существенно повышается экспозиция долутегравира, поэтому в данном случае не следует одновременно применять долутегравир в указанной высокой дозе, поскольку безопасность получаемой при этом экспозиции долутегравира не установлена.

Старая редакция	Новая редакция																																	
Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика долутегравира была изучена у 10 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Было показано, что применение долутегравира в дозе 50 мг один раз в сутки приводило к экспозиции, сопоставимой с таковой у взрослых пациентов, которые принимали 50 мг долутегравира один раз в сутки.	Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика долутегравира при приеме один раз в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток у младенцев, детей и подростков в возрасте от 4 недель до 18 лет, инфицированных ВИЧ-1, была оценена в двух текущих исследованиях (P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296). Смоделированные данные об экспозиции долутегравира в плазме крови в равновесном состоянии при приеме дозы в зависимости от массы тела один раз в сутки представлены в таблице 1 ниже. Таблица 1. Сводная информация по смоделированным ФК параметрам долутегравира при приеме дозы в зависимости от массы тела один раз в сутки у детей, инфицированных ВИЧ-1 <table><tr><th rowspan="2">Диапазон массы тела (кг)</th><th rowspan="2">Доза для приема 1 раз в сутки (мг)</th><th colspan="3">Среднее геометрическое значение ФК параметров (90 % ДИ)</th></tr><tr><th>C_{max} (мкг/мл)</th><th>AUC_{0-24ч} (мкг×ч/мл)</th><th>C_{24ч} (нг/мл)</th></tr><tr><td>От 20 до <25</td><td>50</td><td>7,43 (4,13; 13,3)</td><td>78,6 (36,8; 171)</td><td>1080 (178; 4690)</td></tr><tr><td>От 25 до <30</td><td>50</td><td>6,74 (3,73; 12,1)</td><td>71,4 (33,2; 154)</td><td>997 (162; 4250)</td></tr><tr><td>От 30 до <35</td><td>50</td><td>6,20 (3,45; 11,1)</td><td>66,6 (30,5; 141)</td><td>944 (154; 4020)</td></tr><tr><td>≥35</td><td>50</td><td>4,93 (2,66; 9,08)</td><td>54,0 (24,4; 118)</td><td>814 (142; 3310)</td></tr><tr><td colspan="2">Цель: Среднее геометрическое значение</td><td></td><td>46 (37–134)</td><td>995 (697–2260)</td></tr></table>	Диапазон массы тела (кг)	Доза для приема 1 раз в сутки (мг)	Среднее геометрическое значение ФК параметров (90 % ДИ)			C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0-24ч} (мкг×ч/мл)	C _{24ч} (нг/мл)	От 20 до <25	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)	От 25 до <30	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)	От 30 до <35	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)	≥35	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)	Цель: Среднее геометрическое значение			46 (37–134)	995 (697–2260)
Диапазон массы тела (кг)	Доза для приема 1 раз в сутки (мг)			Среднее геометрическое значение ФК параметров (90 % ДИ)																														
		C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0-24ч} (мкг×ч/мл)	C _{24ч} (нг/мл)																														
От 20 до <25	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)																														
От 25 до <30	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)																														
От 30 до <35	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)																														
≥35	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)																														
Цель: Среднее геометрическое значение			46 (37–134)	995 (697–2260)																														
<i>Пациенты пожилого возраста</i> Популяционный фармакокинетический анализ применения долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически	<i>Пациенты пожилого возраста</i> Популяционный фармакокинетический анализ применения долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически																																	

Старая редакция	Новая редакция
значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира. Данные по фармакокинетике долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Долутегравир в незначительной степени выводится почками в неизмененном виде. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетических параметров между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Доступные данные о применении долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, ограничены; тем не менее, различия в экспозиции не ожидаются. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Долутегравир метаболизируется и выводится главным образом печенью. В исследовании, в котором сравнивали данные 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев, экспозиция после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была сходной для этих двух групп. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.	значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира. Данные по фармакокинетике долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Долутегравир в незначительной степени выводится почками в неизмененном виде. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетических параметров между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Доступные данные о применении долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, ограничены; тем не менее, различия в экспозиции не ожидаются. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Долутегравир метаболизируется и выводится главным образом печенью. В исследовании, в котором сравнивали данные 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев, экспозиция после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была сходной для этих двух групп. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.
по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев, экспозиция после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была сходной для этих двух групп. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.	по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев, экспозиция после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была сходной для этих двух групп. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.

Старая редакция		Новая редакция
<i>Полиморфизм метаболизующих препараты</i>	<i>ферментов, лекарственные</i>	<i>Полиморфизм метаболизующих препараты</i>
Отсутствуют доказательства того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, влияют на фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В метаанализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами (УДФ-ГТ)1A1 (n=7), у которых отмечался незначительный метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32 % ниже, а AUC была на 46 % выше, чем у лиц с генотипами с нормальным метаболизмом посредством (УДФ-ГТ)1A1 (n=41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.		Отсутствуют доказательства того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, влияют на фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В метаанализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами (УДФ-ГТ)1A1 (n=7), у которых отмечался незначительный метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32 % ниже, а AUC была на 46 % выше, чем у лиц с генотипами с нормальным метаболизмом посредством (УДФ-ГТ)1A1 (n=41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.
<i>Пол</i> На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины: n=17, женщины: n=24), обнаружено, что среди здоровых добровольцев экспозиция долутегравира несколько выше у женщин, чем у мужчин (примерно на 20 %). Популяционный		<i>Пол</i> На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины: n=17, женщины: n=24), обнаружено, что среди здоровых добровольцев экспозиция долутегравира несколько выше у женщин, чем у мужчин (примерно на 20 %). Популяционный
фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы Ib и III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира.		фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы Ib и III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира.
<i>Раса</i> Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных		<i>Раса</i> Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных

Старая редакция	Новая редакция
фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расовой принадлежности на экспозицию долутегравира. Фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь у пациентов японского происхождения аналогична фармакокинетике у западных народностей (жители США).	фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расовой принадлежности на экспозицию долутегравира. Фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь у пациентов японского происхождения аналогична фармакокинетике у западных народностей (жители США).
<i>Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С</i>	<i>Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С</i>
Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вирусом гепатита С не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию долутегравира. Фармакокинетические данные по пациентам с коинфекцией вирусом гепатита В ограничены.	Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вирусом гепатита С не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию долутегравира. Фармакокинетические данные по пациентам с коинфекцией вирусом гепатита В ограничены.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Лечение инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей с 12 лет и с массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии.	ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Лечение инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей с 6 лет и с массой тела 20 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ - Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. - Одновременное применение с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами белка-переносчика органических катионов 2 (ОСТ2), в частности, дофетилидом, пилсикаинидом или фампридином (также известен как дальфампридин; см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ - Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. - Одновременное применение с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами белка-переносчика органических катионов 2 (ОСТ2), в частности, дофетилидом, пилсикаинидом или фампридином (также известен как дальфампридин; см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Старая редакция	Новая редакция
Детский возраст до 12 лет и масса тела менее 40 кг.	Детский возраст до 6 лет и масса тела менее 20 кг.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Терапию долутегравиром должен проводить врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции. Долутегравир можно принимать независимо от приема пищи. Взрослые <i>Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы</i> Рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки. При одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира для данной категории пациентов составляет 50 мг два раза в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Терапию долутегравиром должен проводить врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции. Долутегравир можно принимать независимо от приема пищи. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать долутегравир вместе с пищей для увеличения экспозиции (особенно пациентам с мутацией Q148) (см. раздел «Фармакокинетика» — «Всасывание»). Взрослые <i>Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы</i> Рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки. При одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира для данной категории пациентов составляет 50 мг два раза в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
<i>Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ИНИ (документированной или клинически подозреваемой)</i> Рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. Решение о применении долутегравира у таких пациентов должно приниматься с учетом профиля лекарственной резистентности к ингибиторам интегразы.	<i>Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ИНИ (документированной или клинически подозреваемой)</i> Рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. Решение о применении долутегравира у таких пациентов должно приниматься с учетом профиля лекарственной резистентности к ингибиторам интегразы.

Старая редакция	Новая редакция
У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром. <i>Пропуск приема препарата</i> В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее, если до приема следующей дозы осталось не менее 4 часов. Если до приема следующей дозы осталось менее 4 часов, следует пренебречь пропущенной дозой и возобновить прием препарата по обычной схеме. Особые группы пациентов <i>Дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 40 кг и более</i> Для пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ингибиторами интегразы, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ингибиторам интегразы. <i>Дети в возрасте до 12 лет и с массой тела менее 40 кг</i> Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей в возрасте до 12 лет и с массой тела менее 40 кг.	У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Пропуск приема препарата В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее, если до приема следующей дозы осталось не менее 4 часов. Если до приема следующей дозы осталось менее 4 часов, следует пренебречь пропущенной дозой и возобновить прием препарата по обычной схеме. Особые группы пациентов <i>Дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 20 кг и более</i> Для пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 20 кг и более, в отсутствие резистентности к ингибиторам интегразы, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей с резистентностью к ингибиторам интегразы. <i>Дети в возрасте от 6 до 12 лет и с массой тела 20 кг и более</i> Для пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и с массой тела 20 кг и более, в отсутствие резистентности к ингибиторам интегразы, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей с резистентностью к ингибиторам интегразы.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пациенты пожилого возраста</i> Данные о применении долутегравира у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Тем не менее, отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции дозы для данной группы пациентов (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Пациентам с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] <30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется. Доступны ограниченные данные по применению долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»). <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).	<i>Дети в возрасте до 6 лет и/или с массой тела менее 20 кг</i> Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей в возрасте до 6 лет и/или с массой тела менее 20 кг. <i>Пациенты пожилого возраста</i> Данные о применении долутегравира у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Тем не менее, отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции дозы для данной группы пациентов (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Пациентам с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] <30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется. Доступны ограниченные данные по применению долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»). <i>Пациенты с нарушением функции печени</i>
Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).	Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью), поэтому у таких пациентов долутеграбир следует применять с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Нежелательные реакции, связанные или предположительно связанные с применением долутегравира, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и абсолютной частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$). Частота встречаемости нежелательных реакций <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> Нечасто: реакция гиперчувствительности	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Резюме профиля безопасности Наиболее тяжелой нежелательной реакцией, зарегистрированной у отдельно взятого пациента, являлась реакция гиперчувствительности, включавшая сыпь и тяжелые нарушения со стороны печени (см. раздел «Особые указания»). Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникавшими во время лечения, были тошнота (13 %), диарея (18 %) и головная боль (13 %). Резюме нежелательных реакций Нежелательные реакции, связанные или предположительно связанные с применением долутегравира, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и абсолютной частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$). Частота встречаемости нежелательных реакций <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> Нечасто: реакция гиперчувствительности
(см. раздел «Особые указания»), синдром восстановления иммунитета (см. раздел «Особые указания» и ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»). <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i> Нечасто: увеличение массы тела. <i>Нарушения психики</i>	(см. раздел «Особые указания»), синдром восстановления иммунитета (см. раздел «Особые указания» и ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»). <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i> Нечасто: увеличение массы тела. <i>Нарушения психики</i>

Старая редакция		Новая редакция	
Часто: бессонница, сновидения, тревожность.	необычные депрессия,	Часто: бессонница, сновидения, тревожность.	необычные депрессия,
Нечасто: суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе).		Нечасто: суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе).	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень головная боль. часто:		Очень головная боль. часто:	
Часто: головокружение.		Часто: головокружение.	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень тошнота, диарея. часто:		Очень тошнота, диарея. часто:	
Часто: рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота.		Часто: рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота.	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто: гепатит.		Нечасто: гепатит.	
Редко: острая недостаточность*.	печеночная	Редко: острая недостаточность*, повышение концентрации билирубина (в сочетании с повышением активности трансаминаз).	печеночная
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто: сыпь, зуд.		Часто: сыпь, зуд.	
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Нечасто: артралгия, миалгия.		Нечасто: артралгия, миалгия.	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	

Старая редакция	Новая редакция
Часто: утомляемость. <i>Лабораторные и инструментальные данные</i> Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК). *Были получены сообщения о развитии острой печеночной недостаточности при применении терапии, включающей долутегавир. Влияние долутегавира в этих случаях однозначно не установлено. Профиль безопасности был сходным в популяциях пациентов, ранее не получавших лечение, пациентов, получавших лечение (и не принимавших ингибиторы интегразы), и пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы. Описание отдельных нежелательных реакций <i>Изменения лабораторных показателей</i> В течение первой недели лечения долутегавиром отмечалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Среднее изменение концентрации креатинина через 48 недель терапии составляло 9,96 мкмоль/л.	Часто: утомляемость. <i>Лабораторные и инструментальные данные</i> Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК). *Были получены сообщения о развитии острой печеночной недостаточности при применении терапии, включающей долутегавир. Влияние долутегавира в этих случаях однозначно не установлено. Профиль безопасности был сходным в популяциях пациентов, ранее не получавших лечение, пациентов, получавших лечение (и не принимавших ингибиторы интегразы), и пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы. Описание отдельных нежелательных реакций <i>Изменения лабораторных показателей</i> В течение первой недели лечения долутегавиром отмечалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Среднее изменение концентрации креатинина через 48 недель терапии составляло 9,96 мкмоль/л.
Повышение концентрации креатинина было сопоставимо для различных фоновых режимов терапии. Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не отражают изменение скорости клубочковой фильтрации.	Повышение концентрации креатинина было сопоставимо для различных фоновых режимов терапии. Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не отражают изменение скорости клубочковой фильтрации.
<i>Синдром восстановления иммунитета</i> У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной	<i>Синдром восстановления иммунитета</i> У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной

Старая редакция	Новая редакция
антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел «Особые указания»). <i>Применение у детей</i> Ограниченные данные о применении у детей в возрасте от 12 до 18 лет указывают на отсутствие дополнительных типов нежелательных реакций, помимо реакций, которые наблюдались у взрослых. <i>Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита В или С</i>	антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса или аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел «Особые указания»). <i>Метаболические параметры</i> Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел «Особые указания»). <i>Применение у детей</i> Доступные данные о применении у детей в возрасте от 6 до 18 лет указывают на отсутствие дополнительных типов нежелательных реакций, помимо реакций, которые наблюдались у взрослых. <i>Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита В или С</i>
В исследованиях фазы III допускалось включение пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С при условии, что исходные значения лабораторных показателей функции печени превышали верхнюю границу нормы (ВГН) не более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С был сходным с таковым у пациентов без коинфекции вирусом гепатита В или С, несмотря на то, что	В исследованиях фазы III допускалось включение пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С при условии, что исходные значения лабораторных показателей функции печени превышали верхнюю границу нормы (ВГН) не более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С был сходным с таковым у пациентов без коинфекции вирусом гепатита В или С, несмотря на то, что

Старая редакция	Новая редакция
частота встречаемости отклонений активности АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета, наблюдалось у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиром, в частности у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).	частота встречаемости отклонений активности АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета, наблюдалось у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиром, в частности у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Реакции гиперчувствительности При применении долутегавира были зарегистрированы реакции гиперчувствительности, которые характеризовались появлением сыпи, системными нарушениями и иногда нарушением функции органов, в том числе тяжелыми реакциями со стороны печени. При возникновении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности (в частности, сыпи тяжелой степени или сыпи, сопровождающейся повышением активности ферментов печени, повышением температуры тела, общим недомоганием, утомляемостью, болью в мышцах или суставах, образованием волдырей, поражениями слизистой оболочки полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, эозинофилией, ангионевротическим отеком) необходимо немедленно прекратить применение долутегавира и других лекарственных средств, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо контролировать клиническое состояние пациента, в том числе показатели печеночных аминотрансфераз и	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Реакции гиперчувствительности При применении долутегавира были зарегистрированы реакции гиперчувствительности, которые характеризовались появлением сыпи, системными нарушениями и иногда нарушением функции органов, в том числе тяжелыми реакциями со стороны печени. При возникновении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности (в частности, сыпи тяжелой степени или сыпи, сопровождающейся повышением активности ферментов печени, повышением температуры тела, общим недомоганием, утомляемостью, болью в мышцах или суставах, образованием волдырей, поражениями слизистой оболочки полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, эозинофилией, ангионевротическим отеком) необходимо немедленно прекратить применение долутегавира и других лекарственных средств, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо контролировать клиническое состояние пациента, в том числе показатели печеночных аминотрансфераз и

Старая редакция	Новая редакция
билирубина. Задержка прекращения лечения долутегравиром или другими лекарственными средствами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни аллергической реакции.	билирубина. Задержка прекращения лечения долутегравиром или другими лекарственными средствами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни аллергической реакции.
Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>. При появлении любых симптомов воспаления необходимо провести обследование и при необходимости начать соответствующее лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались	Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>. При появлении любых симптомов воспаления необходимо провести обследование и при необходимости начать соответствующее лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались
на фоне восстановления иммунитета, однако зарегистрированное время первичных проявлений варьирует и данные явления могут возникать через много месяцев после начала терапии.	на фоне восстановления иммунитета, однако зарегистрированное время первичных проявлений варьирует и данные явления могут возникать через много месяцев после начала терапии.
В начале терапии долутегравиром у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С наблюдалось повышение уровня биохимических маркеров функции печени, что	В начале терапии долутегравиром у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С наблюдалось повышение уровня биохимических маркеров функции печени, что

Старая редакция	Новая редакция
соответствовало синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуется наблюдение за уровнем биохимических маркеров функции печени у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С. Необходим особенно тщательный контроль в начале или во время проведения эффективной терапии гепатита В (согласно действующим руководствам) при назначении терапии долутегравиром у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В (см. раздел «Побочное действие»).	соответствовало синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуется наблюдение за уровнем биохимических маркеров функции печени у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С. Необходим особенно тщательный контроль в начале или во время проведения эффективной терапии гепатита В (согласно действующим руководствам) при назначении терапии долутегравиром у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В (см. раздел «Побочное действие»).
Опportunистические инфекции Пациентов следует проинформировать о том, что долутегравир или любая другая антиретровирусная терапия не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможность развития опportunистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.	Опportunистические инфекции Пациентов следует проинформировать о том, что долутегравир или любая другая антиретровирусная терапия не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможность развития опportunистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.
Передача ВИЧ-инфекции Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными руководствами.	Передача ВИЧ-инфекции Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными руководствами.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует избегать факторов, которые приводят к	Взаимодействие с другими лекарственными средствами При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует избегать факторов, которые приводят к

Старая редакция	Новая редакция
снижению экспозиции долутегравира, в том числе совместного применения с лекарственными препаратами, которые снижают экспозицию долутегравира (например, магний- и алюминийсодержащие антациды, препараты железа и кальция, поливитамины и средства для индукции, этравирин (без усиленных ингибиторов протеазы), типранавир/ритонавир, рифампицин, зверобой продырявленный и некоторые противосудорожные лекарственные препараты) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Долутегравир повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного применения долутегравира с метформином для поддержания контроля гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Метформин выводится почками, поэтому важно контролировать функцию почек при совместном применении с долутегравиром. Данная комбинация может повышать риск развития лактоацидоза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (стадия 3а, клиренс креатинина [CrCl] 45–59 мл/мин), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении у таких пациентов. Следует тщательно рассмотреть возможность снижения дозы метформина.	снижению экспозиции долутегравира, в том числе совместного применения с лекарственными препаратами, которые снижают экспозицию долутегравира (например, магний- и алюминийсодержащие антациды, препараты железа и кальция, поливитамины и средства для индукции, этравирин (без усиленных ингибиторов протеазы), типранавир/ритонавир, рифампицин, зверобой продырявленный и некоторые противосудорожные лекарственные препараты) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Долутегравир повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного применения долутегравира с метформином для поддержания контроля гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Метформин выводится почками, поэтому важно контролировать функцию почек при совместном применении с долутегравиром. Данная комбинация может повышать риск развития лактоацидоза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (стадия 3а, клиренс креатинина [CrCl] 45–59 мл/мин), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении у таких пациентов. Следует тщательно рассмотреть возможность снижения дозы метформина.
Двухкомпонентная терапия <i>Рилпивирин и долутегравир</i>	Двухкомпонентная терапия <i>Рилпивирин и долутегравир</i>
Двухкомпонентная терапия рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки и долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки изучалась в двух рандомизированных	Двухкомпонентная терапия рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки и долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки изучалась в двух рандомизированных

Старая редакция	Новая редакция
открытых исследованиях SWORD 1 и SWORD 2. Этот режим может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ.	открытых исследованиях SWORD 1 и SWORD 2. Этот режим может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ.
<i>Ламивудин и долутеграви́р</i>	<i>Ламивудин и долутеграви́р</i>
Двухкомпонентная терапия долутеграви́ром в дозе 50 мг один раз в сутки и ламивуди́ном в дозе 300 мг один раз в сутки изучалась в двух крупных рандомизированных слепых исследованиях GEMINI 1 и GEMINI 2. Этот режим может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину.	Двухкомпонентная терапия долутеграви́ром в дозе 50 мг один раз в сутки и ламивуди́ном в дозе 300 мг один раз в сутки изучалась в двух крупных рандомизированных слепых исследованиях GEMINI 1 и GEMINI 2. Этот режим может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину.
Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение	Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение
При принятии решения о применении долутеграви́ра при наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует учитывать, что активность долутеграви́ра значительно снижена в отношении вирусных штаммов, несущих вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (см. подраздел «Фармакодинамика»). До какой степени долутеграви́р проявляет повышенную эффективность при наличии такой резистентности к ингибиторам интегразы, остается неясным (см. подраздел «Фармакокинетика»).	При принятии решения о применении долутеграви́ра при наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует учитывать, что активность долутеграви́ра значительно снижена в отношении вирусных штаммов, несущих вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (см. подраздел «Фармакодинамика»). До какой степени долутеграви́р проявляет повышенную эффективность при наличии такой резистентности к ингибиторам интегразы, остается неясным (см. подраздел «Фармакокинетика»).
Остеонекроз	Остеонекроз
Несмотря на то, что этиология данного заболевания считается многофакторной	Несмотря на то, что этиология данного заболевания считается многофакторной

Старая редакция	Новая редакция
(включая применение кортикостероидов и дифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.	(включая применение кортикостероидов и дифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении. Масса тела и метаболические параметры Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть в какой-то степени связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Контроль концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О. А.