ЛП-№(012356)-(РГ-RU) от 06.11.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИРЛИМИУМ, 50 мг + 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: долутегравир + ламивудин.

Каждая таблетка содержит 50 мг долутегравира (в виде долутегравира натрия) и 300 мг ламивудина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат ВИРЛИМИУМ показан к применению у взрослых и подростков старше 12 лет с массой тела не менее 40 кг для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1) без известной или подозреваемой резистентности к ингибиторам интегразы или ламивудину.

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ВИРЛИМИУМ должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка один раз в сутки.

*Пропуск дозы*

В случае пропуска приема препарата ВИРЛИМИУМ, его следует принять как можно скорее при условии, что период времени до приема следующей дозы составляет более 4 часов.

Если период времени до приема следующей дозы составляет менее 4 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время.

*Коррекция дозы*

В случае необходимости коррекции дозы ввиду лекарственных взаимодействий (например, с рифампицином, карбамазепином, окскарбазепином, фенитоином, фенобарбиталом, зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*), этравирином (без усиленных ингибиторов протеазы), эфавирензом, невирапином или типранавиром + ритонавиром, см. разделы 4.4 и 4.5) применяют монопрепарат долутегравира. В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

инструкцией по применению долутегравира.

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

Данные о применении комбинации долутегравир + ламивудин у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

*Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат ВИРЛИМИУМ не рекомендуется назначать пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 50 мл/мин (см. раздел 5.2). У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекция дозы. Отсутствуют данные по применению комбинации долутегравир + ламивудин у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат ВИРЛИМИУМ следует применять с осторожностью у данных пациентов (см. раздел 5.2).

Дети

Режим дозирования у подростков в возрасте старше 12 лет с массой тела не менее 40 кг соответствует режиму дозирования у взрослых.

Безопасность и эффективность комбинации долутегравир + ламивудин у детей в возрасте до 12 лет или с массой тела менее 40 кг не установлены.

Способ применения

Препарат ВИРЛИМИУМ принимается внутрь, независимо от приема пищи.

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к долутегравиру, ламивудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Совместный прием лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, являющихся субстратами белков-переносчиков органических катионов 2 (OCT2), которые включают фампридин (также известен как дальфампридин), но не ограничиваются им (см. раздел 4.5).

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Реакции гиперчувствительности

Были описаны реакции гиперчувствительности к долутегравиру, которые характеризовались сыпью, системными нарушениями и в ряде случаев нарушением функции органов, в том числе тяжелыми реакциями со стороны печени. При возникновении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности (включая, помимо прочего, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающуюся повышением активности ферментов печени, лихорадкой, 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 препарата ВИРЛИМИУМ и других подозреваемых лекарственных препаратов, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо контролировать клиническое состояние, в том числе активность печеночных аминотрансфераз и билирубина. Задержка в прекращении применения препарата ВИРЛИМИУМ или других подозреваемых лекарственных действующих веществ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

после развития гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни аллергической реакции.

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.

Заболевания печени

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвержены повышенному риску развития серьезных и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению этих лекарственных препаратов.

Препарат ВИРЛИМИУМ содержит ламивудин, который обладает активностью в отношении вируса гепатита В. У долутегравира такая активность отсутствует. Применение ламивудина в качестве монотерапии, как правило, не считается адекватным лечением гепатита В в связи с высоким риском развития резистентности вируса гепатита В. Поэтому при применении препарата ВИРЛИМИУМ у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В, как правило, необходима дополнительная противовирусная терапия. Следует обратиться к соответствующим руководствам по терапии.

В случае отмены препарата ВИРЛИМИУМ у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В рекомендуется проведение периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В, поскольку отмена ламивудина может привести к обострению гепатита.

У пациентов с изначально присутствующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при применении комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. При наличии признаков ухудшения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения терапии.

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 клинического состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ.

Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. 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 время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах, и такие заболевания могут возникать через много месяцев после начала терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиром наблюдалось повышение уровня биохимических маркеров функции печени, что соответствовало синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуется наблюдение за уровнем биохимических маркеров функции печени у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С (см. «Заболевания печени» ранее в этом разделе, а также раздел 4.8).

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей грудного возраста, которые подвергались воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в постнатальном периоде; главным образом это относится к схемам лечения, содержащим зидовудин. Основные нежелательные реакции включали гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием кортикостероидов, бифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших кАРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что применение долутегравира, ламивудина или любой другой антиретровирусной терапии не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможность развития оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с рифампицином, карбамазепином, окскарбазепином, фенитоином, фенобарбиталом, препаратами, содержащими зверобой продырявленный, этравирином (без усиленных ингибиторов протеазы), эфавирензом, невирапином или типранавиром + ритонавиром составляет 50 мг два раза в сутки (см раздел 4.5).

Препарат ВИРЛИМИУМ не следует принимать одновременно с антацидами, содержащими поливалентные катионы. Поливалентные катионсодержащие антациды рекомендуется принимать за 6 часов до или через 2 часа после приема препарата ВИРЛИМИУМ (см. раздел 4.5).

При приеме во время еды препарат ВИРЛИМИУМ и препараты или поливитамины, содержащие кальций, железо или магний, можно принимать одновременно. Если препарат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ВИРЛИМИУМ принимается натощак, то препараты или поливитамины, содержащие кальций, железо или магний, рекомендуется принимать за 6 часов до или через 2 часа после приема препарата ВИРЛИМИУМ (см. раздел 4.5).

Долутегравир повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения препарата ВИРЛИМИУМ и метформина для сохранения контроля гликемии (см. раздел 4.5). Метформин выводится почками, поэтому важно проводить мониторинг функции почек при его совместном применении с препаратом ВИРЛИМИУМ. Комбинация данных препаратов может увеличивать риск развития лактоацидоза у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (стадия 3а, КК 45–59 мл/мин), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении этих препаратов. Следует тщательно рассмотреть вопрос об уменьшении дозы метформина.

Применение препарата ВИРЛИМИУМ в комбинации с кладрибином не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Препарат ВИРЛИМИУМ не следует применять одновременно с любым другим лекарственным препаратом, содержащим долутегравир, ламивудин или эмтрицитабин, за исключением случаев, когда требуется коррекция дозы долутегравира в связи с лекарственными взаимодействиями (см. раздел 4.5).

## 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий с препаратом ВИРЛИМИУМ не проводились.

Препарат ВИРЛИМИУМ содержит долутегравир и ламивудин, поэтому любые взаимодействия, выявленные для каждого из этих компонентов по отдельности, могут возникать при применении препарата ВИРЛИМИУМ. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия между долутегравиром и ламивудином.

Влияние других препаратов на фармакокинетику долутегравира и ламивудина

Долутегравир выводится главным образом посредством метаболизма с участием уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Таким образом, одновременное применение препарата ВИРЛИМИУМ и других лекарственных препаратов, которые ингибируют UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, может приводить к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Лекарственные препараты, которые индуцируют активность данных ферментов или переносчиков, могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект.

Всасывание долутегравира снижается при применении некоторых антацидных лекарственных препаратов и препаратов, содержащих катионы металлов (см. таблицу 1).

Ламивудин выводится почками. Активная почечная секреция ламивудина осуществляется с помощью OCT2 и белков экструзии множественных лекарственных препаратов и токсинов (MATE1 и MATE2-K). Было показано, что триметоприм (ингибитор этих переносчиков лекарственных препаратов) увеличивает концентрацию ламивудина в плазме крови, однако данное увеличение не было клинически значимым (см. таблицу 1). Долутегравир является ингибитором OCT2 и MATE1, однако концентрация ламивудина была сходной при одновременном применении с долутегравиром или без него, на основании перекрестного анализа исследований, показывающего, что долутегравир не оказывал значимого влияния на экспозицию ламивудина *in vivo*.

Ламивудин также является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

поглощение препарата в печени. Поскольку выведение печенью играет второстепенную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение.

Хотя ламивудин является субстратом BCRP и P-gp *in vitro*, учитывая его высокую абсолютную биодоступность (см. раздел 5.2), маловероятно, что ингибиторы данных эффлюксных переносчиков будут оказывать клинически значимое влияние на концентрацию ламивудина.

Влияние долутегравира и ламивудина на фармакокинетику других препаратов

*In vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам – показатель активности CYP3A4.
На основании данных *in vivo* и/или *in vitro* не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами каких-либо основных ферментов или переносчиков, таких как CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (более подробную информацию см. в разделе 5.2).
*In vitro* долутегравир ингибировал почечные белки-переносчики OCT2 и MATE1. *In vivo* у пациентов было отмечено снижение КК на 10–14 % (секреторная фракция зависит от транспорта OCT2 и MATE1). *In vivo* долутегравир может увеличивать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от OCT2 и/или MATE1 (например, фампридин [также известный как дальфампридин] или метформин) (см. таблицу 1 и раздел 4.3).
*In vitro* долутегравир ингибировал почечные переносчики органических анионов (OAT)1 и OAT3. Учитывая отсутствие влияния на фармакокинетику *in vivo* субстрата OAT тенофовира, ингибирование OAT1 *in vivo* маловероятно. Ингибирование OAT3 не было изучено *in vivo*. Долутегравир может увеличивать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от OAT3.
*In vitro* ламивудин являлся ингибитором OCT1 и OCT2; клинические последствия данного явления неизвестны.
Подтвержденные и теоретические взаимодействия с отдельными антиретровирусными и неантиретровирусными лекарственными препаратами перечислены в таблице 1.

Таблица взаимодействий с лекарственными препаратами

Взаимодействия между долутегравиром, ламивудином и одновременно применяемыми лекарственными препаратами перечислены в таблице 1.
Условные обозначения: ↑ – повышение; ↓ – снижение; ↔ – изменения отсутствуют; AUC – площадь под кривой «концентрация – время»; $C_{max}$ – максимальная наблюдаемая концентрация; $C_{\tau}$ – концентрация в конце интервала дозирования; $C_{24}$ – концентрация через 24 часа после приема.
Представленный в таблице перечень не следует считать исчерпывающим, однако он отражает изученные классы лекарственных препаратов.

Таблица 1. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| **Антиретровирусные лекарственные препараты** | | |
| *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* | | |
| Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 71 %<br>$C_{max}$ ↓ 52 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 88 % | Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови.<br>Рекомендуемая доза |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| | Этравирин ↔<br>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A) | долутегравира при одновременном применении с этравирином без усиленных ингибиторов протеазы составляет 50 мг два раза в сутки. Поскольку препарат ВИРЛИМИУМ представляет собой комбинацию фиксированных доз, следует принимать дополнительную дозу долутегравира 50 мг примерно через 12 часов после приема препарата ВИРЛИМИУМ на протяжении всего периода лечения этравирином без усиленных ингибиторов протеазы (для данной коррекции дозы долутегравир доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2). |
| Лопинавир + ритонавир + этравирин / долутегравир | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 11 %<br>$C_{max}$ ↑ 7 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 28 %<br><br>Лопинавир ↔<br>Ритонавир ↔<br>Этравирин ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Дарунавир + ритонавир + этравирин / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 25 %<br>$C_{max}$ ↓ 12 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 36 %<br><br>Дарунавир ↔<br>Ритонавир ↔<br>Этравирин ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Эфавиренз / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 57 %<br>$C_{max}$ ↓ 39 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 75 %<br><br>Эфавиренз ↔<br>(исторические данные)<br>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с эфавирензом составляет 50 мг два раза в сутки. Поскольку препарат ВИРЛИМИУМ представляет собой комбинацию фиксированных доз, следует принимать дополнительную дозу долутегравира 50 мг примерно |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| | | через 12 часов после приема препарата ВИРЛИМИУМ на протяжении всего периода лечения эфавирензом (для данной коррекции дозы долутегравир доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2). |
| Невирапин / долутегравир | Долутегравир ↓<br>(Не изучалось. В связи с индукцией ожидается снижение экспозиции, аналогичное таковому, отмеченному при совместном применении с эфавирензом) | Рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с невирапином составляет 50 мг два раза в сутки. Поскольку препарат ВИРЛИМИУМ представляет собой комбинацию фиксированных доз, следует принимать дополнительную дозу долутегравира 50 мг примерно через 12 часов после приема препарата ВИРЛИМИУМ на протяжении всего периода лечения невирапином (для данной коррекции дозы долутегравир доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2). |
| Рилпивирин / долутегравир | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 12 %<br>$C_{max}$ ↑ 13 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 22 %<br><br>Рилпивирин ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| *Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)* | | |
| Тенофовира дизопроксил<br><br>Эмтрицитабин, диданозин, ставудин, тенофовира алафенамид, зидовудин | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 1 %<br>$C_{max}$ ↓ 3 %<br>Cτ ↓ 8 %<br><br>Тенофовир ↔<br>Взаимодействие не изучалось. | При сочетании препарата ВИРЛИМИУМ с тенофовиром, диданозином, ставудином или зидовудином коррекция дозы не требуется.<br>Не рекомендуется применение препарата ВИРЛИМИУМ в сочетании с лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин, поскольку ламивудин (в составе препарата ВИРЛИМИУМ) и эмтрицитабин являются аналогами цитидина (т. е. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| | | существует риск внутриклеточных взаимодействий), см. раздел 4.4. |
| *Ингибиторы протеазы* | | |
| Атазанавир / долутегравир | Долутегравир ↑<br>AUC ↑ 91 %<br>$C_{max}$ ↑ 50 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 180 %<br><br>Атазанавир ↔<br>(исторические данные)<br>(ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Коррекция дозы не требуется. |
| Атазанавир + ритонавир / долутегравир | Долутегравир ↑<br>AUC ↑ 62 %<br>$C_{max}$ ↑ 34 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 121 %<br><br>Атазанавир ↔<br>Ритонавир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Типранавир + ритонавир / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 59 %<br>$C_{max}$ ↓ 47 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 76 %<br><br>Типранавир ↔<br>Ритонавир ↔<br>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с типранавиром/ритонавиром составляет 50 мг два раза в сутки.<br>Поскольку препарат ВИРЛИМИУМ представляет собой комбинацию фиксированных доз, следует принимать дополнительную дозу долутегравира 50 мг примерно через 12 часов после приема препарата ВИРЛИМИУМ на протяжении всего периода лечения типранавиром/ритонавиром (для данной коррекции дозы долутегравир доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2). |
| Фосампренавир + ритонавир / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 35 %<br>$C_{max}$ ↓ 24 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 49 % | Фосампренавир/ритонавир приводит к снижению концентрации долутегравира, но, исходя из ограниченных |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| | Фосампренавир ↔<br>Ритонавир ↔<br>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A) | данных, не приводил к снижению эффективности в исследованиях фазы III. Коррекция дозы не требуется. |
| Лопинавир + ритонавир / долутегравир | Долутегравир ↔<br>AUC ↓ 4 %<br>$C_{max}$ ↔ 0 %<br>$C_{24}$ ↓ 6 %<br><br>Лопинавир ↔<br>Ритонавир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Дарунавир + ритонавир / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 22 %<br>$C_{max}$ ↓ 11 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 38 %<br><br>Дарунавир ↔<br>Ритонавир ↔<br>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Коррекция дозы не требуется. |
| **Другие противовирусные лекарственные препараты** | | |
| Даклатасвир / долутегравир | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 33 %<br>$C_{max}$ ↑ 29 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 45 %<br><br>Даклатасвир ↔ | Даклатасвир не вызывал клинически значимого изменения концентрации долутегравира в плазме крови. Долутегравир не вызывал изменения концентрации даклатасвира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется. |
| Ледипасвир + софосбувир / ламивудин (с абакавиром) | Ламивудин ↔<br>Ледипасвир ↔<br>Софосбувир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Софосбувир + велпатасвир / долутегравир | Долутегравир ↔<br>Софосбувир ↔<br>Велпатасвир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Рибавирин | Взаимодействие не изучено.<br>Клинически значимое лекарственное взаимодействие маловероятно. | Коррекция дозы не требуется. |
| **Противоинфекционные препараты** | | |
| Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) / ламивудин<br><br>(160 мг/800 мг один раз в | Ламивудин:<br>AUC ↑ 43 %<br>$C_{max}$ ↑ 7 %<br><br>Триметоприм: | Коррекция дозы не требуется. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям | Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%) | Рекомендации по совместному применению |
|---|---|---|
| сутки в течение 5 суток / 300 мг однократно) | AUC ↔<br><br>Сульфаметоксазол:<br>AUC ↔<br><br>(ингибирование переносчика органических катионов) | |
| **Противотуберкулезные препараты** | | |
| Рифампицин / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 54 %<br>$C_{max}$ ↓ 43 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 72 %<br>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с рифампицином составляет 50 мг два раза в сутки. Поскольку препарат ВИРЛИМИУМ представляет собой комбинацию фиксированных доз, следует принимать дополнительную дозу долутегравира 50 мг примерно через 12 часов после приема препарата ВИРЛИМИУМ на протяжении всего периода лечения рифампицином (для данной коррекции дозы долутегравир доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2). |
| Рифабутин / долутегравир | Долутегравир ↔<br>AUC ↓ 5 %<br>$C_{max}$ ↑ 16 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 30 %<br>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Коррекция дозы не требуется. |
| **Противосудорожные препараты** | | |
| Карбамазепин / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 49 %<br>$C_{max}$ ↓ 33 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 73 % | Рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с данными индукторами метаболизма составляет 50 мг два раза в сутки.<br>Поскольку препарат ВИРЛИМИУМ представляет собой комбинацию фиксированных доз, следует |
| Фенобарбитал / долутегравир<br><br>Фенитоин / долутегравир | Долутегравир ↓<br>(Не изучалось. В связи с индукцией ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| Окскарбазепин / долутегравир | экспозиции, аналогичное таковому, отмеченному при совместном применении с карбамазепином) | принимать дополнительную дозу долутегравира 50 мг примерно через 12 часов после приема препарата ВИРЛИМИУМ на протяжении всего периода лечения данными индукторами метаболизма (для данной коррекции дозы долутегравир доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2). |
| **Антигистаминные препараты (антагонисты $H_2$-гистаминовых рецепторов)** | | |
| Ранитидин | Взаимодействие не изучалось.<br><br>Клинически значимое лекарственное взаимодействие маловероятно. | Коррекция дозы не требуется. |
| Циметидин | Взаимодействие не изучалось.<br><br>Клинически значимое лекарственное взаимодействие маловероятно. | Коррекция дозы не требуется. |
| **Цитотоксические препараты** | | |
| Кладрибин / ламивудин | Взаимодействие не изучалось.<br>*In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. | Применение препарата ВИРЛИМИУМ совместно с кладрибином не рекомендовано (см. раздел 4.4). |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| **Прочие** | | |
| *Сорбитол* | | |
| Раствор сорбитола (3,2 г; 10,2 г; 13,4 г) / ламивудин | Однократная доза раствора ламивудина для приема внутрь, 300 мг<br>Ламивудин:<br>AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 %<br>$C_{max}$ ↓ 28 %; 52 %, 55 % | По возможности следует избегать длительного одновременного применения препарата ВИРЛИМИУМ с лекарственными препаратами, содержащими сорбитол или другие осмотические полиспирты или моносахаридные спирты (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного применения. |
| *Блокаторы калиевых каналов* | | |
| Фампридин (также известен как дальфампридин) / долутегравир | Фампридин ↑ | Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако может привести к развитию судорог в связи с повышением концентрации фампридина в плазме крови в результате ингибирования переносчика OCT2. Одновременное применение фампридина с препаратом ВИРЛИМИУМ противопоказано (см. раздел 4.3). |
| *Антациды и препараты кальция, железа или магния* | | |
| Антациды, содержащие магний или алюминий / долутегравир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 74 %<br>$C_{max}$ ↓ 72 %<br>(комплексное связывание с поливалентными ионами) | Антациды, содержащие магний/алюминий, следует принимать по крайней мере за 6 часов до или через 2 часа после приема препарата ВИРЛИМИУМ. |
| Пищевые добавки кальция / долутегравир<br><br>(прием натощак) | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 39 %<br>$C_{max}$ ↓ 37 %<br>$C_{24}$ ↓ 39 % | При приеме во время еды можно принимать препарат ВИРЛИМИУМ одновременно с препаратами или |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| | (комплексное связывание с поливалентными ионами) | поливитаминами, содержащими кальций, железо или магний. Если препарат ВИРЛИМИУМ принимается натощак, такие пищевые добавки следует принимать как минимум за 6 часов до или через 2 часа после приема препарата ВИРЛИМИУМ. Указанное снижение экспозиции долутегравира отмечалось при приеме долутегравира и перечисленных препаратов или поливитаминов натощак. В случае приема во время еды изменение экспозиции, происходящее при приеме долутегравира вместе с препаратами кальция или железа, корректировалось под влиянием приема пищи, в результате чего достигалась экспозиция, сходная с таковой при приеме долутегравира натощак. |
| Пищевые добавки железа / долутегравир<br><br>(прием натощак) | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 54 %<br>$C_{max}$ ↓ 57 %<br>$C_{24}$ ↓ 56 %<br>(комплексное связывание с поливалентными ионами) | |
| Поливитамины (содержащие кальций, железо или магний) / долутегравир<br><br>(прием натощак) | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 33 %<br>$C_{max}$ ↓ 35 %<br>$C_{24}$ ↓ 32 %<br>(комплексное связывание с поливалентными ионами) | |
| *Ингибиторы протонной помпы* | | |
| Омепразол | Долутегравир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| *Кортикостероиды* | | |
| Преднизон / долутегравир | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 11 %<br>$C_{max}$ ↑ 6 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 17 % | Коррекция дозы не требуется. |
| *Противодиабетические препараты* | | |
| Метформин / долутегравир | Метформин ↑<br>Долутегравир ↔<br><br>При одновременном применении с долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки:<br>Метформин<br>AUC ↑ 79 %<br>$C_{max}$ ↑ 66 % | Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения препарата ВИРЛИМИУМ с метформином для поддержания контроля гликемии. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| **Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям** | **Среднее геометрическое изменение при взаимодействии (%)** | **Рекомендации по совместному применению** |
|---|---|---|
| | При одновременном применении с долутегравиром в дозе 50 мг два раза в сутки:<br>Метформин<br>AUC ↑ 145 %<br>$C_{max}$ ↑ 111 % | следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина при совместном применении с препаратом ВИРЛИМИУМ в связи с повышенным риском развития лактоцидоза, обусловленным повышением концентрации метформина (см. раздел 4.4). |
| *Препараты растительного происхождения* | | |
| Зверобой продырявленный / долутегравир | Долутегравир ↓<br><br>(Не изучалось. В связи с индукцией ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение экспозиции, аналогичное таковому, отмеченному при совместном применении с карбамазепином). | Рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, составляет 50 мг два раза в сутки.<br>Поскольку препарат ВИРЛИМИУМ представляет собой комбинацию фиксированных доз, следует принимать дополнительную дозу долутегравира 50 мг примерно через 12 часов после приема препарата ВИРЛИМИУМ на протяжении всего периода лечения препаратами, содержащими зверобой продырявленный (для данной коррекции дозы долутегравир доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2). |
| *Пероральные контрацептивы* | | |
| Этинилэстрадиол (EE) и норэлгестромин (NGMN) / долутегравир | Влияние долутегравира:<br>EE ↔<br>AUC ↑ 3 %<br>$C_{max}$ ↓ 1 %<br>Влияние долутегравира:<br>NGMN ↔<br>AUC ↓ 2 %<br>$C_{max}$ ↓ 11 % | Долутегравир не оказывал фармакодинамического эффекта на лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и прогестерон. Коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом ВИРЛИМИУМ не требуется. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети

Исследования взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Беременность

Данные о применении комбинации долутегравир + ламивудин во время беременности ограничены. Препарат ВИРЛИМИУМ следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

*Данные о применении отдельных компонентов*

Два крупных наблюдательных исследования исходов беременности в Ботсване (Tsepamo) и Эсватини, в которых суммарно принимали участие более 14000 женщин, в период зачатия получавших схемы лечения, содержащие долутегравир, не выявили повышенного риска развития дефектов нервной трубки при воздействии долутегравира в период зачатия. Данные, полученные в исследовании Tsepamo, не показывают существенных различий в распространенности дефектов нервной трубки у детей, матери которых в период зачатия получали долутегравир, по сравнению с детьми, матери которых в период зачатия получали антиретровирусную терапию без долутегравира, а также по сравнению с детьми, матери которых не имели ВИЧ. Данные, полученные в исследовании в Эсватини, указывают на аналогичную частоту дефектов нервной трубки у детей, матери которых в период зачатия получали долутегравир, по сравнению с детьми, матери которых не имели ВИЧ. Эти исследования опровергают первоначальный вывод из предварительного анализа исследования Tsepamo, который предполагал возможный повышенный риск развития дефектов нервной трубки у детей, матери которых в период зачатия получали долутегравир. Проанализированные на сегодняшний день данные этих исследований и других источников не подтверждают причинно-следственную связь между применением долутегравира и развитием дефектов нервной трубки.

В исследовании Tsepamo, включающем более 9460 случаев применения долутегравира в период зачатия, распространенность дефектов нервной трубки у детей, матери которых получали долутегравир в период зачатия, составила 0,11 %. Это соответствовало распространенности у детей, матери которых получали схемы лечения без долутегравира (0,11 %), и существенно не отличалось от распространенности у детей, матери которых не имели ВИЧ (0,07 %).

В исследовании в Эсватини, включающем более 4800 случаев применения долутегравира в период зачатия, распространенность дефектов нервной трубки у детей, матери которых получали долутегравир в период зачатия, составила 0,08 %, что соответствовало распространенности у детей, матери которых не имели ВИЧ (0,08 %).

Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции варьирует от 0,5 до 1 случая на 1000 живых новорожденных (0,05–0,1 %). Распространенность дефектов нервной трубки у детей, матери которых получали долутегравир в период зачатия в этих двух исследованиях, существенно не отличалась от фонового показателя у детей, матери которых не имели ВИЧ или получали другую антиретровирусную терапию.

Проанализированные данные «Реестра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности», включающие более 870 случаев применения долутегравира и более 5600 случаев применения ламивудина в первом триместре беременности, не указывают на повышенный риск серьезных врожденных пороков развития у детей по сравнению с фоновыми значениями (см. раздел 5.1).
Более 1000 случаев применения долутегравира во втором и третьем триместре у беременных женщин не свидетельствуют о повышенном риске неблагоприятного исхода родов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследованиях репродуктивной токсичности у животных при применении долутегравира не было выявлено нежелательное влияние на развитие плода, включая дефекты нервной трубки (см. раздел 5.3).

Долутегравир легко проникает через плаценту у человека. У беременных женщин с ВИЧ медиана (диапазон) концентрации долутегравира в пуповине плода была в 1,28 (от 1,21 до 1,28) раза выше по сравнению с концентрацией в периферической плазме крови матери.

На сегодняшний день имеется недостаточно данных о воздействии долутегравира на новорожденных.

Большой объем данных по применению ламивудина во время беременности (более чем 5200 исходов первого триместра) указывает на отсутствие мальформативной токсичности.

Исследования на животных показали, что ламивудин может ингибировать репликацию клеточной ДНК (см. раздел 5.3). Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

*Митохондриальная дисфункция*

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени.

Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей грудного возраста, которые подвергались воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в постнатальном периоде (см. раздел 4.4).

Лактация

Долутегравир в небольших количествах выделяется с грудным молоком у человека.

В открытом рандомизированном исследовании, в котором ВИЧ-инфицированным беременным женщинам, ранее не получавшим лечение, назначали терапию на основе долутегравира на протяжении двух недель после родов, медиана соотношения концентрации долутегравира в грудном молоке к концентрации в плазме крови матери составляла 0,033 (диапазон 0,021–0,050).

Данных о результатах воздействия долутегравира на новорожденных/детей грудного возраста недостаточно.

На основании результатов исследования более 200 пар «мать/ребенок», получавших терапию ВИЧ-инфекции, концентрация ламивудина в сыворотке крови детей, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получавших терапию ВИЧ-инфекции, очень низка (менее 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно уменьшается до неопределяемого уровня при достижении грудными детьми 24-недельного возраста.

Данные по безопасности применения ламивудина у детей младше трех месяцев отсутствуют.

ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется ни при каких обстоятельствах не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии долутегравира или ламивудина на фертильность у мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния долутегравира или ламивудина на фертильность самцов или самок (см. раздел 5.3).

### 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ВИРЛИМИУМ не оказывает влияние или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения и сонливости во время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

терапии долутегравиром. При оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами следует принимать во внимание его общее состояние, а также профиль нежелательных реакций препарата ВИРЛИМИУМ.

### 4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями являются головная боль (3 %), диарея (2 %), тошнота (2 %) и бессонница (2 %).

Наиболее тяжелой нежелательной реакцией, о которой сообщалось при применении долутегравира, была реакция гиперчувствительности, включавшая сыпь и тяжелые нарушения со стороны печени (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении, перечислены в таблице 2 по классам органов и систем органов и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< l/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Краткое описание нежелательных реакций по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения комбинации долутегравир + ламивудин и его отдельных компонентов

| **Частота встречаемости** | **Нежелательная реакция** |
|---|---|
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | |
| Нечасто: | нейтропения, анемия, тромбоцитопения |
| Очень редко: | истинная эритроцитарная аплазия |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| Нечасто: | гиперчувствительность (см. раздел 4.4), синдром восстановления иммунитета (см. раздел 4.4) |
| *Нарушения метаболизма и питания* | |
| Очень редко: | лактоацидоз |
| *Психические нарушения* | |
| Часто: | депрессия, тревожность, бессонница, необычные сновидения |
| Нечасто: | суицидальное мышление*, попытка суицида*, паническая атака<br>*особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе |
| Редко: | завершенный суицид*<br>*особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| Очень часто: | головная боль |
| Часто: | головокружение, сонливость |
| Очень редко: | периферическая нейропатия, парестезия |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| Очень часто: | тошнота, диарея |
| Часто: | рвота, метеоризм, боль/дискомфорт в животе |
| Редко: | панкреатит |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | |
| *Часто:* | повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| Частота встречаемости | Нежелательная реакция |
|---|---|
| Нечасто: | гепатит |
| Редко: | острая печеночная недостаточность[1], повышение уровня билирубина[2] |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| Часто: | сыпь, зуд, алопеция |
| Редко: | ангионевротический отек |
| *Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани* | |
| Часто: | артралгия, мышечные нарушения (включая миалгию) |
| Редко: | рабдомиолиз |
| *Общие нарушения и реакции в месте введения* | |
| Часто: | утомляемость |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | |
| Часто: | повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), увеличение массы тела |
| Редко: | повышение активности амилазы |
| [1] Данная нежелательная реакция была обнаружена при пострегистрационном наблюдении за применением долутегравира в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Категория частоты «редко» была установлена на основании оценки данных при пострегистрационном применении. [2] В комбинации с повышением активности трансаминаз | |

Описание отдельных нежелательных реакций

*Изменения лабораторных показателей*

Применение долутегравира было связано с повышением уровня креатинина в сыворотке крови, возникающим в первую неделю терапии при применении с другими антиретровирусными препаратами. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови отмечалось в течение первых четырех недель терапии долутегравиром и ламивудином и сохранялось на протяжении 48 недель. В объединенных исследованиях GEMINI среднее изменение 10,3 мкмоль/л по сравнению с исходным значением (диапазон от –36,3 мкмоль/л до 55,7 мкмоль/л) было отмечено через 48 недель лечения. Данные изменения связаны с ингибирующим действием долутегравира на почечные канальцевые белки-переносчики креатинина. Данные изменения не считаются клинически значимыми и не отражают изменение скорости клубочковой фильтрации.

*Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита В и С*

В исследованиях фазы III монотерапии долутегравиром 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 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 4.4).

*Метаболические параметры*

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

*Остеонекроз*

Случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов с подтвержденными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительно принимавших кАРТ. Частота встречаемости подобных осложнений неизвестна (см. раздел 4.4).

*Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала кАРТ возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций.

Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), однако время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах, и такие явления могут возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4).

Дети

Данные клинических исследований применения комбинации долутегравир + ламивудин у детей отсутствуют.

Было изучено применение отдельных компонентов у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет).

Исходя из ограниченных доступных данных по применению монопрепарата долутегравира или монопрепарата ламивудина в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), не были выявлены дополнительные типы нежелательных реакций, помимо тех, которые отмечались у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 7172 23 51 35, +7 7172 78 98 90
Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон: +375 17 231 85 14, +375 17 354 53 53
Факс: +375 17 252 53 58

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Электронная почта: rceth@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения
Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Телефон: +374 60 83 00 73, +374 10 20 05 05
Электронная почта: info@ampra.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800 26 26, +996 312 21 92 86
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

### 4.9. Передозировка

Симптомы

Не были выявлены специфические симптомы или признаки острой передозировки долутегравиром или ламивудином, помимо симптомов, перечисленных в качестве нежелательных реакций.

Лечение

Специфического лечения передозировки комбинацией долутегравир + ламивудин не существует. В случае передозировки по необходимости следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим мониторингом. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, для лечения передозировки возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось. В связи с высокой степенью связывания долутегравира с белками плазмы крови, маловероятно, что диализ может способствовать значительному выведению его из организма.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные препараты системного действия, противовирусные препараты прямого действия, противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинированные.

Код АТХ: J05AR25

Механизм действия

Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ посредством связывания с активным участком интегразы и блокирования этапа переноса цепи при интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ.

Ламивудин, посредством активного метаболита 5’-трифосфата (ТФ) (аналог цитидина), ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2 за счет встраивания монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, приводя к ее обрыву. Ламивудина трифосфат обладает значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам клеток хозяина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фармакодинамические эффекты

*Противовирусная активность в культуре клеток*

Было показано, что долутегравир и ламивудин ингибируют репликацию лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ для ряда типов клеток, включая линии трансформированных Т-клеток, линии, полученные из моноцитов/макрофагов, и первичные культуры активированных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) и моноцитов/макрофагов. Концентрация действующего вещества, необходимая для эффективного подавления репликации вируса на 50 % ($ИК_{50}$ – полумаксимальная ингибирующая концентрация), варьировала в зависимости от вируса и типа клетки-хозяина.

$ИК_{50}$ долутегравира в отношении различных лабораторных штаммов при использовании МКПК составляла 0,5 нМ, а при использовании клеток МТ-4 варьировала от 0,7 до 2 нМ. Аналогичная $ИК_{50}$ была отмечена для клинических изолятов без каких-либо существенных различий между субтипами; в отношении панели, состоящей из 24 изолятов ВИЧ-1 субтипов A, B, C, D, E, F и G и группы O, среднее значение $ИК_{50}$ составляло 0,2 нМ (диапазон 0,02–2,14). Средняя $ИК_{50}$ для 3 изолятов ВИЧ-2 составляла 0,18 нМ (диапазон 0,09–0,61).

Медиана или среднее значение $ИК_{50}$ ламивудина в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 варьировали от 0,007 до 2,3 мкМ. Среднее значение $ИК_{50}$ ламивудина в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-2 (LAV2 и EHO) варьировали от 0,16 до 0,51 мкМ. Значения $ИК_{50}$ ламивудина в отношении ВИЧ-1 субтипов (A-G) варьировали от 0,001 до 0,170 мкМ, в отношении группы O – от 0,030 до 0,160 мкМ, а в отношении изолятов ВИЧ-2 – от 0,002 до 0,120 мкМ в МКПК.

Изоляты ВИЧ-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; и субтип C или CRF_AC, n = 13) у 37 не получавших лечения пациентов из Африки и Азии были чувствительны к ламивудину (кратность изменения $ИК_{50}$ – менее 3,0). Изоляты группы O, полученные от пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, были протестированы на предмет активности ламивудина и оказались высокочувствительными.

*Влияние сыворотки крови человека*

В 100 % сыворотке крови человека средняя кратность изменения активности долутегравира составляла 75, в результате чего $ИК_{90}$ с поправкой на связывание с белками плазмы крови составляла 0,064 мкг/мл. Ламивудин демонстрирует линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне доз и незначительное связывание с белками плазмы крови (менее 36 %).

Резистентность

Препарат ВИРЛИМИУМ показан к применению при отсутствии подтвержденной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы и к ламивудину (см. раздел 4.1). Информация о резистентности *in vitro* и перекрестной резистентности к другим препаратам класса ингибиторов интегразы и НИОТ представлена в инструкциях по медицинскому применению для препаратов долутегравира и ламивудина.

Ни у одного из 12 пациентов в группе долутегравира и ламивудина или из 9 пациентов в группе долутегравира и комбинации фиксированных доз (КФД) тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин, которые соответствовали критериям исключения из исследования по причине вирусологической неэффективности к 144-й неделе в исследованиях GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), не наблюдалась резистентность к ингибиторам интегразы или НИОТ, возникшая во время лечения.

У ранее не получавших терапию пациентов, получающих долутегравир и два НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III, не было отмечено развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или НИОТ (n = 1118, последующий период наблюдения 48–96 недель).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

*Влияние на показатели электрокардиограммы*

Не было отмечено значимого влияния на интервал QTc при применении долутегравира в дозах, примерно в три раза превышающих дозу, применяемую в клинической практике. Для ламивудина аналогичное исследование не проводилось.

Клиническая эффективность и безопасность

*Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию*

Эффективность комбинации долутегравир + ламивудин подтверждается данными двух идентичных 148-недельных рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, контролируемых исследований по оценке не меньшей эффективности фазы III в параллельных группах GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543). В общей сложности в данных исследованиях принимали участие 1433 взрослых пациента, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

В исследования были включены пациенты с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови при скрининге от 1000 до ≤ 500000 копий/мл. Пациенты были рандомизированы на получение двухкомпонентного режима терапии долутегравиром 50 мг и ламивудином 300 мг, принимаемыми один раз в сутки, либо долутегравиром 50 мг и КФД тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин 245 мг + 200 мг, принимаемыми один раз в сутки. Первичной конечной точкой оценки эффективности в каждом исследовании GEMINI являлась доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови менее 50 копий/мл на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа, популяция ITT-E). Двойная слепая терапия продолжалась до 96-й недели с последующей терапией в открытом режиме до 148-й недели.

В исходной точке в сводном анализе медиана возраста пациентов составляла 33 года, 15 % пациентов были женского пола, 69 % были представителями европеоидной расы, 9 % имели заболевание стадии 3 (СПИД) по классификации Центра контроля и профилактики заболеваний (CDC), у 20 % концентрация РНК ВИЧ-1 составляла более 100000 копий/мл, у 8 % число клеток CD4+ составляло менее 200 клеток/мм$^3$; эти характеристики были сходными в обоих исследованиях и различных группах терапии.

По результатам первичного анализа на 48-й неделе в исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 терапия долутегравиром и ламивудином была не менее эффективна, чем терапия долутегравиром и КФД тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин. Это было подтверждено результатами сводного анализа (см. таблицу 3).

Таблица 3. Результаты вирусологической эффективности в рандомизированных исследованиях GEMINI на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа)

| | **Объединенные данные исследований GEMINI-1 и GEMINI-2*** | |
|---|---|---|
| | **Долутегравир + ламивудин N = 716** | **Долутегравир + КФД (тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин) N = 717** |
| **РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл** | 91 % | 93 % |
| **Различие между группами терапии**† (95 % доверительные интервалы) | −1,7 (−4,4; 1,1) | |
| **Отсутствие вирусологического ответа** | 3 % | 2 % |
| Причины | | |
| Данные, полученные во временном окне, с концентрацией ≥ 50 копий/мл | 1 % | < 1 % |
| Прекращение терапии в связи с неэффективностью | < 1 % | < 1 % |
| Прекращение терапии по другим | < 1 % | < 1 % |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| | **Объединенные данные исследований GEMINI-1 и GEMINI-2*** | |
|---|---|---|
| | **Долутегравир + ламивудин N = 716** | **Долутегравир + КФД (тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин) N = 717** |
| причинам, с концентрацией ≥ 50 копий/мл<br>Изменение АРТ | < 1 %<br><br>< 1 % | < 1 %<br><br>< 1 % |
| **Отсутствие вирусологических данных во временном окне 48 недель**<br>Причины<br>Прекращение исследования по причине нежелательного явления или смерти<br>Прекращение исследования по другим причинам<br>Данные во временном окне отсутствуют, но участие в исследовании продолжается | 6 %<br><br>1 %<br><br>4 %<br><br>< 1 % | 5 %<br><br>2 %<br><br>3 %<br><br>0 % |
| **РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл по исходным ковариатам** | n/N (%) | n/N (%) |
| **Исходная вирусная нагрузка в плазме крови (копий/мл)**<br>≤ 100000<br>> 100000 | <br>526 / 576 (91 %)<br>129 / 140 (92 %) | <br>531 / 564 (94 %)<br>138 / 153 (90 %) |
| **Исходное число CD4+ (клеток/мм$^3$)**<br>≤ 200<br>> 200 | <br>50 / 63 (79 %)<br>605 / 653 (93 %) | <br>51 / 55 (93 %)<br>618 / 662 (93 %) |
| **Подтип ВИЧ-1**<br>B<br>A<br>Прочие | <br>424 / 467 (91 %)<br>84 / 86 (98 %)<br>147 / 163 (90 %) | <br>452 / 488 (93 %)<br>74 / 78 (95 %)<br>143 / 151 (95 %) |
| **Пол**<br>Мужской<br>Женский | <br>555 / 603 (92 %)<br>100 / 113 (88 %) | <br>580 / 619 (94 %)<br>89 / 98 (91 %) |
| **Расовая принадлежность**<br>Европеоидная раса<br>Афроамериканцы/африканского происхождения/прочие | <br>451 / 484 (93 %)<br>204 / 232 (88 %) | <br>473 / 499 (95 %)<br>196 / 218 (90 %) |

* Результаты анализа совокупных данных соответствуют результатам отдельных исследований, в которых была достигнута первичная конечная точка (разница доли пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови менее 50 копий/мл на 48-й неделе на основании алгоритма одномоментного анализа при проведении сравнения группы долутегравира и ламивудина с группой долутегравира и КФД тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин). Скорректированная разница составляла −2,6 (95 % ДИ: −6,7; 1,5) в исследовании GEMINI-1 и −0,7 (95 % ДИ: −4,3; 2,9) в исследовании GEMINI-2 с предварительно заданным пределом не меньшей эффективности 10 %.

† На основании стратифицированного анализа Кохрана-Мантеля-Гензеля (КМГ) с поправкой на следующие исходные факторы стратификации: концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови (≤ 100000 копий/мл в сравнении с > 100000 копий/мл) и число клеток CD4+ (≤ 200 клеток/мм$^3$ в сравнении с > 200 клеток/мм$^3$). В анализе совокупных данных исследований также была проведена стратификация. Оценка проведена с использованием предела не меньшей эффективности 10 %.

N = количество пациентов в каждой группе терапии.

На 96-й и 144-й неделях в исследованиях GEMINI нижняя граница 95 % доверительного интервала для скорректированной разницы в лечении доли пациентов с РНК ВИЧ-1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

< 50 копий/мл (одномоментный анализ) была выше, чем предел не меньшей эффективности −10 %, как для отдельных исследований, так и для объединенного анализа (см. таблицу 4).

Таблица 4. Результаты вирусологической эффективности в рандомизированных исследованиях GEMINI на 96-й и 144-й неделях (алгоритм одномоментного анализа)

| | **Объединенные данные исследований GEMINI-1 и GEMINI-2*** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Долутегравир + ламивудин N = 716** | **Долутегравир + КФД (тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин) N = 717** | **Долутегравир + ламивудин N = 716** | **Долутегравир + КФД (тенофовира дизопроксил + эмтрицитабин) N = 717** |
| | **96-я неделя** | | **144-я неделя** | |
| **РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл** | 86 % | 90 % | 82 % | 84 % |
| **Различие между группами терапии†** (95 % доверительные интервалы) | −3,4 (−6,7; 0,0) | | −1,8 % (−5,8; 2,1) | |
| **Отсутствие вирусологического ответа** | 3 % | 2 % | 3 % | 3 % |
| Причины: | | | | |
| Данные, полученные во временном окне, с концентрацией ≥ 50 копий/мл | < 1 % | < 1 % | < 1 % | < 1 % |
| Прекращение терапии в связи с неэффективностью | 1 % | <1 % | 1 % | <1 % |
| Прекращение терапии по другим причинам, с концентрацией ≥ 50 копий/мл | < 1 % | < 1 % | < 1 % | 2 % |
| Изменение АРТ | < 1 % | < 1 % | < 1 % | < 1 % |
| **Отсутствие вирусологических данных во временном окне 96/144 недель** | 11 % | 9 % | 15 % | 14 % |
| Причины: | | | | |
| Прекращение исследования по причине нежелательного явления или смерти | 3 % | 3 % | 4 % | 4 % |
| Прекращение исследования по другим причинам | 8 % | 5 % | 11 % | 9 % |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Данные во временном окне отсутствуют, но участие в исследовании продолжается | 0 % | < 1 % | < 1 % | < 1 % |

* Результаты анализа совокупных данных соответствуют результатам отдельных исследований.
† На основании стратифицированного анализа Кохрана-Мантеля-Гензеля (КМГ) с поправкой на следующие исходные факторы стратификации: концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови (≤ 100000 копий/мл в сравнении с > 100000 копий/мл) и число клеток CD4+ (≤ 200 клеток/мм$^3$ в сравнении с > 200 клеток/мм$^3$). В анализе совокупных данных исследований также была проведена стратификация. Оценка проведена с использованием предела не меньшей эффективности 10 %.

N = количество пациентов в каждой группе терапии.

Среднее увеличение числа CD4+ Т-клеток составляло 302 клетки/мм$^3$ в группе долутегравира и ламивудина и 300 клеток/мм$^3$ в группе долутегравира и тенофовира + эмтрицитабина на 144-й неделе.

*Пациенты с вирусологической супрессией*

Эффективность применения КФД долутегравир + ламивудин у пациентов с вирусологической супрессией подтверждается данными рандомизированного открытого исследования TANGO (204862). В общей сложности в данном исследовании получал лечение 741 взрослый пациент, инфицированный ВИЧ-1, без признаков резистентности к препаратам класса НИОТ или ингибиторов интегразы (ИнИ) и со стабильной вирусологической супрессией на фоне терапии на основе тенофовира алафенамида.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на получение КФД долутегравир + ламивудин или продолжение терапии на основе тенофовира алафенамида на протяжении периода до 200 недель. При рандомизации была проведена стратификация в зависимости от класса исходного основного препарата (ингибитор протеазы [ИП], ингибитор интегразы [ИнИ] или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы [ННИОТ]). Первичной конечной точкой оценки эффективности являлась доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл (отсутствие вирусологического ответа) на 48-й неделе на основании алгоритма одномоментного анализа FDA (с поправкой на фактор стратификации при рандомизации).

В исходной точке медиана возраста пациентов составляла 39 лет, 8 % пациентов были женского пола, 21 % были представителями не европеоидной расы, 5 % имели заболевание класса С (СПИД) по классификации CDC, у 98 % пациентов исходное число клеток CD4+ составляло ≥ 200 клеток/мм$^3$; эти характеристики были сходными в различных группах терапии. Медиана продолжительности АРТ до 1-го дня составляла около 3 лет. Около 80 % пациентов в исходной точке получали терапию тенофовира алафенамидом и ИнИ (в основном элвитегравир + кобицистат).

В первичном анализе на 48-й неделе было показано, что терапия КФД долутегравир + ламивудин была не менее эффективна, чем терапия на основе тенофовира алафенамида, при этом у менее 1 % пациентов в обеих группах была отмечена вирусологическая неэффективность (концентрация РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл) (см. таблицу 5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 5. Результаты вирусологической эффективности в рандомизированном исследовании TANGO на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа)

| | **Долутегравир + ламивудин N = 369** | **Терапия на основе тенофовира алафенамид N = 372** |
|---|---|---|
| **РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл*** | 93 % | 93 % |
| **Отсутствие вирусологического ответа** (≥ 50 копий/мл)** | < 1 % | < 1 % |
| **Различие между группами терапии**† (95 % доверительные интервалы) | −0,3 (−1,2; 0,7) | |
| Причины отсутствия вирусологического ответа: | | |
| Данные, полученные во временном окне, с концентрацией ≥ 50 копий/мл | 0 % | 0 % |
| Прекращение терапии в связи с неэффективностью | 0 % | < 1 % |
| Прекращение терапии по другим причинам, с концентрацией ≥ 50 копий/мл | < 1 % | 0 % |
| Изменение АРТ | 0 % | 0 % |
| **Отсутствие вирусологических данных во временном окне 48 недель** | 7 % | 6 % |
| Причины | | |
| Прекращение исследования по причине нежелательного явления или смерти | 3 % | < 1 % |
| Прекращение исследования по другим причинам | 3 % | 6 % |
| Данные во временном окне отсутствуют, но участие в исследовании продолжается | 0 % | < 1 % |

* На основании предела не меньшей эффективности 8 %, КФД долутегравир + ламивудин была не менее эффективна, чем терапия на основе тенофовира алафенамида, на 48-й неделе по результатам вторичного анализа (доля пациентов, у которых была достигнута концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови менее 50 копий/мл).

** На основании предела не меньшей эффективности 4 %, КФД долутегравир + ламивудин была не менее эффективна, чем терапия на основе тенофовира алафенамида, на 48-й неделе по результатам первичного анализа (доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл).

† На основании стратифицированного анализа Кохрана-Мантеля-Гензеля (КМГ) с поправкой на класс исходного третьего препарата (ИП, ННИОТ, ИнИ).

N = количество пациентов в каждой группе терапии.

На 48-й неделе между группами терапии наблюдались схожие исходы при различных факторах стратификации, классах исходного третьего препарата, а также в подгруппах, выделенных по возрасту, полу, расовой принадлежности, исходному числу клеток CD4+, стадии заболевания ВИЧ по классификации CDC, и странам. Медиана изменения числа клеток CD4+ на 48-й неделе относительно исходного уровня составляла 22,5 клеток/мм$^3$ у пациентов, которые были переведены на терапию долутегравиром/ламивудином, и 11,0 клеток/мм$^3$ у пациентов, которые продолжали получать терапию на основе тенофовира алафенамида.

На 96-й неделе в исследовании TANGO доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл (одномоментный анализ) составляла 0,3 % и 1,1 % в группах КФД долутегравир + ламивудин и терапии на основе тенофовира алафенамида соответственно. На основании предела не меньшей эффективности 4 %, КФД долутегравир + ламивудин была не менее эффективна, чем терапия на основе тенофовира алафенамида, поскольку верхняя граница 95 % ДИ скорректированной разницы в лечении (−2,0 %; 0,4 %) составляла менее 4 % для популяции ITT-E.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Медиана изменения числа CD4+ Т-клеток на 96-й неделе относительно исходного уровня составляла 61 клеток/мм$^3$ в группе КФД долутегравир + ламивудин и 45 клеток/мм$^3$ в группе терапии на основе тенофовира алафенамида.

На 144-й неделе доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл (одномоментный анализ) составляла 0,3 % и 1,3 % в группах КФД долутегравир + ламивудин и терапии на основе тенофовира алафенамида соответственно.

На основании предела не меньшей эффективности 4 %, КФД долутегравир + ламивудин была не менее эффективна, чем терапия на основе тенофовира алафенамида, поскольку верхняя граница 95 % ДИ скорректированной разницы в лечении (−2,4 %; 0,2 %) составляла менее 4 % для популяции ITT-E.

Медиана изменения числа CD4+ Т-клеток на 144-й неделе относительно исходного уровня составляла 36 клеток/мм$^3$ в группе КФД долутегравир + ламивудин и 35 клеток/мм$^3$ в группе терапии на основе тенофовира алафенамида.

Дети

Эффективность комбинации долутегравир + ламивудин или двухкомпонентной комбинации долутегравира и ламивудина (в виде отдельных компонентов) не изучалась у детей и подростков.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

При сравнении комбинации долутегравир + ламивудин с долутегравиром 50 мг в сочетании с ламивудином 300 мг, при приеме внутрь натощак была достигнута биоэквивалентность в отношении $C_{max}$ для долутегравира. $AUC_{0-t}$ долутегравира в составе комбинации долутегравир + ламивудин была на 16 % выше, чем для долутегравира 50 мг в сочетании с ламивудином 300 мг. Данное различие AUC долутегравира не считается клинически значимым.

При сравнении комбинации долутегравир + ламивудин с ламивудином 300 мг в сочетании с долутегравиром 50 мг при приеме внутрь натощак была достигнута биоэквивалентность в отношении AUC для ламивудина. $C_{max}$ ламивудина в составе комбинации долутегравир + ламивудин была на 32 % выше, чем для ламивудина 300 мг в сочетании с долутегравиром 50 мг. Данное различие $C_{max}$ ламивудина не считается клинически значимым.

Абсорбция

Долутегравир и ламивудин быстро всасываются после приема внутрь. Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена. Абсолютная биодоступность ламивудина при приеме внутрь у взрослых пациентов составляет около 80–85 %. В случае комбинации долутегравир + ламивудин медиана времени достижения максимальной концентрации в плазме крови ($t_{max}$) составляет 2,5 часа для долутегравира и 1,0 час для ламивудина при приеме натощак.

Экспозиция долутегравира была в целом сходной у здоровых добровольцев и ВИЧ-1-инфицированных пациентов. У ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов после применения долутегравира в дозе 50 мг один раз в сутки фармакокинетические параметры в равновесном состоянии (геометрическое среднее значение [%CV]) по результатам популяционных фармакокинетических анализов составили: $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) мкг × ч/мл , $C_{max}$ = 3,67 (20) мкг/мл и $C_{min}$= 1,11 (46) мкг/мл. После приема внутрь многократных доз ламивудина 300 мг один раз в сутки в течение семи суток средняя (CV) равновесная $C_{max}$ составляла 2,04 мкг/мл (26 %), а средняя (CV) $AUC_{(0-24)}$ – 8,87 мкг × ч/мл (21 %).

Прием одной таблетки комбинации долутегравир + ламивудин с пищей с высоким содержанием жиров увеличивал $AUC_{(0-\infty)}$ и $C_{max}$ долутегравира на 33 % и 21 %, соответственно и снижал $C_{max}$ ламивудина на 30 % по сравнению с приемом натощак. Прием пищи с высоким

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

содержанием жиров не влиял на $AUC_{(0-\infty)}$ ламивудина. Данные изменения не являются клинически значимыми. Препарат ВИРЛИМИУМ можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Кажущийся объем распределения долутегравира (Vd/F) составляет 17–20 л. В исследованиях с внутривенным введением ламивудина было продемонстрировано, что средний кажущийся объем распределения составляет 1,3 л/кг.

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутегравир в значительной степени (более 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит от концентрации долутегравира. Отношение общей концентрации связанной с препаратом радиоактивности в крови и плазме крови в среднем составляло 0,441–0,535, что указывает на минимальную связь радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Фракция 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. Ламивудин проявляет линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне доз и в ограниченной степени связывается с белками плазмы крови *in vitro* (< 16 %–36 % к альбумину в сыворотке крови).

Долутегравир и ламивудин проникают в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не получавших лечение пациентов, получающих стабильную терапию долутегравиром и абакавиром + ламивудином, концентрация долутегравира в СМЖ составляла в среднем 18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного вещества в плазме крови и превышает $ИК_{50}$). Среднее соотношение концентрации ламивудина в СМЖ и сыворотке крови через 2–4 часа после приема внутрь составляло приблизительно 12 %. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, а также связь этого явления с клинической эффективностью неизвестны.

Долутегравир обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервиковагинальной жидкости, тканях шейки матки и влагалища составляла 6–10 % от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в семенной жидкости составляла 7 %, а в тканях прямой кишки – 17 % от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии.

Биотрансформация

Долутегравир метаболизируется главным образом с помощью UGT1A1 с незначительным участием изофермента CYP3A (9,7 % общей принятой дозы в исследовании баланса масс у человека). Долутегравир является основным компонентом, циркулирующим в плазме крови; выведение почками действующего вещества в неизмененном виде незначительно (менее 1 % дозы). 53 % общей дозы при приеме внутрь выводится в неизмененном виде через кишечник. Неизвестно, обусловлено ли это явление, полностью или частично, неполным всасыванием действующего вещества или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 32 % общей дозы при приеме внутрь выводится с мочой 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).

Ламивудин практически не подвергается метаболизму при выведении. Ламивудин преимущественно выводится в неизмененном виде почками. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином низкая ввиду незначительного метаболизма в печени (5–10 %).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

*In vitro* долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ингибирование ($ИК_{50}$ > 50 мкмоль) изоферментов системы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, либо переносчиков P-gp, BCRP, BSEP, полипептида-переносчика органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) 2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Исходя из этих данных, не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами основных ферментов или переносчиков (см. раздел 4.5).

*In vitro* долутегравир не являлся субстратом OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 у человека.

*In vitro* ламивудин не ингибировал и не индуцировал изоферменты системы CYP (такие как CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и демонстрировал отсутствие ингибирования или слабое ингибирование OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 или MATE2-K.

Следовательно, не ожидается влияние ламивудина на концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих ферментов или переносчиков.

Ламивудин не подвергался значимому метаболизму изоферментами системы CYP.

Элиминация

Конечный период полувыведения долутегравира составляет около 14 часов. Кажущийся клиренс при приеме внутрь (CL/F) составляет примерно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа.
Наблюдаемый период полувыведения ламивудина составляет от 18 до 19 часов. У пациентов, получающих ламивудин в дозе 300 мг один раз в сутки, конечный период полувыведения внутриклеточного ламивудина трифосфата составляет 16–19 часов.
Средний системный клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую часть его составляет почечный клиренс (более 70 %), осуществляемый через систему транспорта органических катионов. В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что при нарушении функции почек нарушается выведение ламивудина. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется снижение дозы (см. раздел 4.2).

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

В рандомизированном исследовании с подбором доз у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получавших монотерапию долутегравиром (ING111521), была продемонстрирована быстрая, дозозависимая противовирусная активность со средним уменьшением концентрации РНК ВИЧ-1 на 2,5 $\log_{10}$ на 11-й день при приеме в дозе 50 мг. Данный противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней с момента приема последней дозы в группе пациентов, получавшей долутегравир в дозе 50 мг.

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

Популяционный фармакокинетический анализ долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира.

Данные по фармакокинетике долутегравира и ламивудина у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Получены данные по фармакокинетике долутегравира и ламивудина при их применении по отдельности.

Почечный клиренс неизмененного действующего вещества является второстепенным путем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

выведения долутегравира. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Не наблюдались клинически значимые различия фармакокинетики между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и соответствующими здоровыми добровольцами. Применение долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, не изучалось; тем не менее, различия в экспозиции не ожидаются.

Результаты исследований показали, что у пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) возрастает за счет снижения КК.

На основании данных для ламивудина препарат ВИРЛИМИУМ не рекомендуется применять у пациентов с КК менее 50 мл/мин.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Получены данные по фармакокинетике долутегравира и ламивудина при их применении по отдельности.

Долутегравир метаболизируется и выводится главным образом печенью. 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлда-Пью) и 8 взрослых здоровых добровольцев из группы контроля получили однократную дозу долутегравира 50 мг. В то время как общая концентрация долутегравира в плазме крови была сходной между двумя группами, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести было отмечено 1,5–2-кратное увеличение экспозиции несвязанного долутегравира по сравнению со здоровыми добровольцами из группы контроля. Пациентам с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучалось.

Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, свидетельствуют о том, что нарушение функции печени не влияет на фармакокинетические показатели ламивудина в значимой степени.

*Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты*

Отсутствуют доказательства того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, влияют на фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами UGT1A1 (n = 7), у которых отмечался слабый метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32 % ниже, а AUC на 46 % выше по сравнению с участниками исследования с генотипами с нормальным метаболизмом посредством UGT1A1 (n = 41).

*Пол*

В популяционных фармакокинетических анализах с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях, в которых взрослые пациенты получали долутегравир или ламивудин в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, не было выявлено клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира или ламивудина. Отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции дозы долутегравира или ламивудина с учетом влияния пола на фармакокинетические параметры.

*Расовая принадлежность*

В популяционных фармакокинетических анализах с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях, в которых взрослые пациенты получали долутегравир в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, не было выявлено клинически значимого влияния расовой принадлежности на экспозицию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

долутегравира. Было показано, что фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь у пациентов японского происхождения аналогична фармакокинетике у лиц западного происхождения (США). Отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции дозы долутегравира или ламивудина с учетом влияния расовой принадлежности на фармакокинетические параметры.

*Сопутствующая инфекция вирусом гепатита B или C*

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вирусом гепатита C не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию долутегравира.

Фармакокинетические данные по пациентам с коинфекцией вирусом гепатита B ограничены (см. раздел 4.4).

Дети

Данные по фармакокинетике долутегравира у 10 инфицированных ВИЧ-1 подростков (в возрасте от 12 до 17 лет), ранее получавших антиретровирусную терапию, показали, что при приеме долутегравира в дозе 50 мг один раз в сутки экспозиция долутегравира соответствовала таковой у взрослых пациентов, принимавших долутегравир в дозе 50 мг один раз в сутки.

Данные по применению ламивудина в дозе 300 мг один раз в сутки у подростков ограничены. Фармакокинетические параметры сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов.

**5.3. Данные доклинической безопасности**

Данные о влиянии комбинации долутегравира и ламивудина у животных отсутствуют.

Канцерогенез и мутагенез

В исследованиях *in vitro* с использованием бактерий и культивированных клеток млекопитающих, а также в микроядерном тесте на грызунах *in vivo* долутегравир не оказывал мутагенного или кластогенного воздействия. Ламивудин не оказывал мутагенного воздействия при проведении тестов на бактериях, но, как и другие аналоги нуклеозидов, ингибировал репликацию клеточной ДНК при проведении тестов на клетках млекопитающих *in vitro*, в частности, в тесте с клетками лимфомы мыши. Результаты двух микроядерных тестов на крысах *in vivo* с использованием ламивудина были отрицательными. Ламивудин не проявлял какой-либо генотоксической активности в исследованиях *in vivo*.

Возможность канцерогенного воздействия комбинации долутегравира и ламивудина не изучалась. В долгосрочных исследованиях на мышах и крысах долутегравир не оказывал канцерогенного действия. Результаты долгосрочных исследований канцерогенности при пероральном введении у крыс и мышей не показали канцерогенного потенциала.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях репродуктивной токсичности у животных было продемонстрировано, что долутегравир и ламивудин проникают через плаценту.

Не было выявлено токсическое воздействие на организм самки, токсическое воздействие на внутриутробное развитие или тератогенное воздействие при пероральном введении долутегравира беременным крысам с 6-го по 17-й день беременности в дозах до 1000 мг/кг/сутки, что в 37,2 раза превышает экспозицию в клинической практике при приеме у человека в дозе 50 мг, на основании AUC после однократного приема натощак.

Не было выявлено токсическое воздействие на внутриутробное развитие или тератогенное воздействие при пероральном введении долутегравира беременным кроликам с 6-го по 18-й день беременности в дозах до 1000 мг/кг/сутки, что составляет 0,55 от экспозиции в клинической практике при приеме у человека в дозе 50 мг, на основании AUC после однократного приема натощак. У кроликов при введении препарата в дозе 1000 мг/кг/сутки,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

что составляет 0,55 от экспозиции в клинической практике при приеме у человека в дозе 50 мг, на основании AUC после однократного приема натощак, отмечалось токсическое воздействие на организм самки (снижение количества потребляемой пищи, скудный стул/мочеиспускание или их отсутствие, отсутствие увеличения массы тела).

Ламивудин не оказывал тератогенного действия в исследованиях на животных, но было отмечено повышение частоты ранней гибели эмбрионов у кроликов при относительно низкой системной экспозиции, сравнимой с таковой у человека. У крыс подобного эффекта не наблюдалось даже при очень высокой системной экспозиции.

В исследованиях фертильности у крыс было показано, что долутегравир и ламивудин не влияют на фертильность самцов или самок.

Токсичность при многократном применении

Влияние длительного ежедневного введения высоких доз долутегравира было оценено в исследованиях токсичности с многократным пероральным введением препарата крысам (до 26 недель) и обезьянам (до 38 недель). Основным эффектом долутегравира являлась непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или желудочно-кишечное расстройство у крыс и обезьян при применении в дозах, системная экспозиция которых приблизительно в 28,5 и 1,1 раза соответственно превышала экспозицию в клинической практике у человека после однократного приема натощак в дозе 50 мг, на основании AUC. Поскольку считается, что непереносимость со стороны ЖКТ связана с местным воздействием действующего вещества, измерения в мг/кг или мг/м$^2$ являются подходящими показателями для определения безопасности в отношении данного вида токсичности. Непереносимость со стороны ЖКТ у обезьян возникала при введении доз, в 30 раз превышающих эквивалентную дозу для человека в мг/кг (на основании массы тела человека 50 кг) и в 11 раз превышающих эквивалентную дозу для человека в мг/м$^2$ для общей суточной клинической дозы 50 мг.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат
Маннитол
Повидон К30
Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Макрогол (полиэтиленгликоль)
или готовое пленочное покрытие идентичного состава

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

**6.5. Характер и содержание упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Одну банку или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

**6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13
Телефон: +7 (495) 640-25-28
Электронная почта: reception@promomed.pro

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация и Республика Армения
ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13
Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)
Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика
ОсОО «ДАСМЕД»
Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108
Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703 699 466
Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь
ООО «МЕДТЕХПРОМ»
Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1
Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (375) 17 336 04 51,
+ (375) 17 336 04 20
Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.11.2025 № 27478
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Республика Казахстан
ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)
Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4
Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731 52 18
Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

## 8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ВИРЛИМИУМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC