ЛП-№(000349)-(РГ-RU) от 18.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Джулука, 50 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: долутегравир, рилпивирин.

Каждая таблетка содержит 50 мг долутегравира (в виде долутегравира натрия) и 25 мг рилпивирина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 55,145 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-розового цвета, с фаской и с выгравированной надписью «SV J3T» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Джулука показан к применению для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1), у взрослых пациентов с вирусологической супрессией (концентрация РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл), находящихся на постоянном режиме антиретровирусной терапии на протяжении не менее шести месяцев при отсутствии вирусологической неэффективности в анамнезе и при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому препарату класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы или ингибиторов интегразы (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Джулука для взрослых пациентов: 1 таблетка один раз в сутки внутрь во время еды.

В случае необходимости прекращения терапии одним из действующих веществ препарата или коррекции дозы следует применять отдельные препараты долутегравира или рилпивирина (см. раздел 4.5). В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с инструкцией по применению данных лекарственных препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Пропуск дозы

При пропуске приема дозы препарата Джулука следует принять пропущенную дозу вместе с пищей как можно скорее, если интервал времени до приема следующей дозы составляет более 12 часов. Затем принять следующую дозу в обычное время.

Если период времени до приема следующей дозы составляет менее 12 часов, не следует принимать пропущенную дозу. Затем принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Если в течение 4 часов после приема препарата Джулука у пациента возникает рвота, следует принять еще одну таблетку препарата Джулука вместе с пищей. Если у пациента возникает рвота более чем через 4 часа после приема препарата Джулука, не следует принимать еще одну дозу препарата Джулука до следующей дозы в обычное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению препарата Джулука у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста по сравнению со взрослыми пациентами более молодого возраста (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности препарат Джулука следует применять с осторожностью, поскольку концентрация рилпивирина в плазме крови может повышаться вследствие нарушения функции почек (см. разделы 4.5 и 5.2). Отсутствуют данные по пациентам, находящимся на диализе, однако не ожидается, что гемодиализ или перитонеальный диализ повлияют на экспозицию долутегравира или рилпивирина (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Джулука не требуется. Пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести препарат Джулука следует принимать с осторожностью. Отсутствуют данные о применении у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью), поэтому применение препарата Джулука у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Джулука у детей в возрасте менее 18 лет на данный момент не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Джулука следует принимать внутрь один раз в сутки во время еды (см. раздел 5.2). Таблетку, покрытую пленочной оболочкой, рекомендуется проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к долутегравиру, или рилпивирину, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение со следующими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5):
  - фампридин (далфампридин);
  - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
  - рифампицин, рифапентин;
  - ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол;
  - дексаметазон для системного применения (за исключением применения однократной дозы);
  - зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

При применении долутегравира были описаны реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, системными нарушениями и иногда 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, повышением температуры тела, общим недомоганием, утомляемостью, болью в мышцах или суставах, образованием волдырей, поражениями слизистой оболочки полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, эозинофилией, ангионевротическим отеком) необходимо немедленно прекратить применение препарата Джулука. Необходимо контролировать клиническое состояние, в том числе активность печеночных аминотрансфераз и билирубина. Задержка в прекращении применения препарата Джулука после развития гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни аллергической реакции.

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов и увеличения массы тела с проводимой терапией. Контроль концентрации липидов и глюкозы в крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Применение рилпивирина в сверхтерапевтических дозах (75 и 300 мг один раз в сутки) связывалось с удлинением интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) (см. разделы 4.5 и 5.1). Применение рилпивирина в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки не связывалось с каким-либо клинически значимым воздействием на QTc. Препарат Джулука следует принимать с осторожностью при одновременном применении лекарственных препаратов с известным риском возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Оппортунистические инфекции

Следует проинформировать пациентов, что препарат Джулука не излечивает ВИЧ-инфекцию и что у них все еще могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения этих связанных с ВИЧ заболеваний.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология остеонекроза считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, бифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию (КАРТ). Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью, если они испытывают боль и ломоту в суставах, скованность суставов или трудности при движении.

Пациенты с гепатитом B или C

Отсутствуют клинические данные о пациентах с ко-инфекцией гепатита B. Следует обращаться к действующим руководствам по лечению ВИЧ-инфекции у пациентов с ко-инфекцией вирусом гепатита B.

Имеются ограниченные данные о пациентах с ко-инфекцией гепатита C. У пациентов с ко-инфекцией гепатитом C, получавших долутегравир и рилпивирин, отмечалось повышение биохимических показателей функции печени (1 степени) с более высокой частотой по сравнению с пациентами без ко-инфекции гепатитом C. Рекомендуется контролировать показатели функции печени у пациентов с ко-инфекцией гепатитом B и/или C.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Джулука не следует применять с другими антиретровирусными лекарственными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Препарат Джулука не следует применять одновременно с любым другим лекарственным препаратом, содержащим долутегравир или рилпивирин, за исключением случаев совместного применения с рифабутином (см. раздел 4.5).

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов

Препарат Джулука не следует применять одновременно с блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов. Рекомендуется применять данные лекарственные препараты за 12 часов до или через 4 часа после приема препарата Джулука (см. раздел 4.5).

Антациды

Препарат Джулука не следует применять одновременно с антацидами. Рекомендуется применять данные лекарственные препараты за 6 часов до или через 4 часа после приема препарата Джулука (см. раздел 4.5).

Препараты кальция, препараты железа и поливитамины

Препараты кальция или железа, а также поливитамины следует принимать одновременно с препаратом Джулука во время еды. При отсутствии возможности принимать препараты кальция, препараты железа или поливитамины одновременно с препаратом Джулука, рекомендуется принимать эти препараты за 6 часов до или через 4 часа после приема препарата Джулука (см. раздел 4.5).

Метформин

Долутегравир повышает концентрацию метформина. Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения препарата Джулука 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 Джулука. Комбинация данных препаратов может увеличивать риск развития лактоацидоза у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (стадия 3а, клиренс креатинина [КК] 45–59 мл/мин), поэтому рекомендуется осторожный подход к совместному применению этих препаратов. Следует тщательно рассмотреть вопрос об уменьшении дозы метформина.

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата Джулука во время беременности не установлены. Данные о применении долутегравира во время беременности ограничены. При приеме один раз в сутки в сочетании с фоновым лечением во время беременности наблюдалась более низкая экспозиция долутегравира или рилпивирина. В исследованиях фазы III более низкая экспозиция рилпивирина, сходная с наблюдаемой в период беременности, связывалась с повышенным риском вирусологической неэффективности. Невозможно сформулировать рекомендации по коррекции дозы препарата Джулука. В связи с этим применение препарата Джулука во время беременности не рекомендуется (см. разделы 4.6, 5.1 и 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

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, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции 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 явления могут возникать через много месяцев после начала терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат Джулука содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Джулука предназначен для применения в качестве полной схемы лечения инфекции ВИЧ-1, поэтому его не следует применять с другими антиретровирусными лекарственными препаратами для лечения ВИЧ-1. В связи с этим информация о взаимодействии препарата Джулука с другими антиретровирусными лекарственными препаратами не представлена. Препарат Джулука содержит долутегравир и рилпивирин, поэтому любые взаимодействия, выявленные для этих действующих веществ, могут относиться к препарату Джулука. Исследования лекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику долутегравира и рилпивирина

Долутегравир выводится главным образом посредством метаболизма с участием уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, цитохрома P450 (CYP)3A4, P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP); поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют активность данных ферментов, могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект (см. Таблицу 1).

Одновременное применение препарата Джулука и других лекарственных препаратов, которые ингибируют данные ферменты, может повышать концентрацию долутегравира в плазме крови (см. Таблицу 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Всасывание долутегравира может ухудшаться при применении некоторых антацидных лекарственных препаратов (см. Таблицу 1).

Рилпивирин в основном подвергается метаболизму с участием CYP3A. Таким образом, лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют активность CYP3A, могут оказывать влияние на клиренс рилпивирина (см. раздел 5.2). Одновременное применение препарата Джулука с лекарственными препаратами, которые индуцируют активность CYP3A, может привести к уменьшению концентрации рилпивирина в плазме крови, что в свою очередь может снизить терапевтический эффект препарата Джулука (см. Таблицу 1). Одновременное применение препарата Джулука с лекарственными препаратами, которые ингибируют активность CYP3A, может привести к увеличению концентрации рилпивирина в плазме крови (см. Таблицу 1). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности следует применять препарат Джулука в комбинации с сильным ингибитором CYP3A только в том случае, если польза применения превышает возможные риски (см. раздел 4.2).

Одновременное применение препарата Джулука с лекарственными препаратами, повышающими pH желудка, может привести к уменьшению концентрации рилпивирина в плазме крови, что в свою очередь потенциально может снизить терапевтический эффект препарата Джулука.

Влияние долутегравира и рилпивирина на фармакокинетику других лекарственных препаратов

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 почечный белок-переносчик органических катионов 2 (OCT2) и белок-переносчик, выводящий множественные лекарственные препараты и токсины 1 (MATE-1). *In vivo* у пациентов было отмечено снижение клиренса креатинина на 10–14 % (секреторная фракция зависит от транспорта OCT2 и MATE-1). *In vivo* долутегравир может увеличивать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, выделение которых зависит от OCT2 и/или MATE-1 (например, фампридин (далфампридин) или метформин) (см. Таблицу 1 и разделы 4.3 и 4.4).

In vitro долутегравир ингибировал активность белков-переносчиков в почках: переносчика 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 увеличить концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от OAT3.

При применении рилпивирина в дозе 25 мг один раз в сутки маловероятно клинически значимое влияние на экспозицию лекарственных препаратов, подвергающихся метаболизму при участии ферментов системы CYP.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рилпивирин ингибирует P-gp *in vitro* ($ИК_{50}$ = 9,2 мкмоль). В клинических исследованиях рилпивирин не оказывал значительного влияния на фармакокинетику дигоксина. Однако нельзя полностью исключать, что рилпивирин может увеличивать экспозицию других лекарственных препаратов, которые переносятся с помощью P-gp и более чувствительны к ингибированию P-gp в кишечнике, например, дабигатрана этексилата.

In vitro рилпивирин является ингибитором переносчика MATE-2K при $ИК_{50}$ < 2,7 нМ. Клинические последствия данного явления в настоящее время неизвестны.

Таблица взаимодействий с лекарственными препаратами

Некоторые подтвержденные и теоретические взаимодействия между долутегравиром, рилпивирином 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_{min} – минимальная наблюдаемая концентрация; C_{τ} – концентрация в конце интервала дозирования.

Таблица 1. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям	**Взаимодействие** **Среднее геометрическое изменение (%)**	**Рекомендации по совместному применению**
Противовирусные препараты		
Тенофовира дизопроксил / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 % Тенофовир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Тенофовира дизопроксил / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Тенофовир AUC ↑ 23 % C_{min} ↑ 24 % C_{max} ↑ 19 %	
Тенофовира алафенамид / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Тенофовира алафенамид / рилпивирин[1]	Рилпивирин ↔	
Ламивудин / долутегравир	Долутегравир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ламивудин / рилпивирин	Рилпивирин ↔ (не изучалось)	
Энтекавир / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Энтекавир / рилпивирин	Рилпивирин ↔ (не изучалось)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Даклатасвир / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_{τ} ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Даклатасвир / рилпивирин	Рилпивирин ↔	
Симепревир / долутегравир	Долутегравир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Симепревир / рилпивирин	Рилпивирин ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25 % C_{max} ↔ Симепревир ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10 %	
Софосбувир / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Софосбувир / рилпивирин	Рилпивирин ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Софосбувир ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21 % Метаболит софосбувира GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	
Ледипасвир + софосбувир / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Ледипасвир + софосбувир / рилпивирин	Рилпивирин ↔ AUC ↓ 5 % C_{min} ↓ 7 % C_{max} ↓ 3 % Ледипасвир ↔ AUC ↑ 2 % C_{min} ↑ 2 % C_{max} ↑ 1 % Софосбувир ↔ AUC ↑ 5 % C_{max} ↓ 4 % Метаболит софосбувира GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C_{min} ↑ 10 % C_{max} ↑ 8 %	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Велпатасвир + софосбувир / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Велпатасвир + софосбувир / рилпивирин	Рилпивирин ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Софосбувир ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ Метаболит софосбувира GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Велпатасвир ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	
Рибавирин / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Рибавирин / рилпивирин	Рилпивирин ↔ (не изучалось)	
Другие лекарственные препараты		
Противоаритмические препараты		
Дигоксин / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Дигоксин / рилпивирин[1]	Рилпивирин ↔ Дигоксин ↓ AUC ↔ C_{min} не определена C_{max} ↔	
Противосудорожные препараты		
Карбамазепин / долутегравир[1]	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_{τ} ↓ 73 %	Индукторы метаболизма могут значительно снижать концентрацию долутегравира и рилпивирина в плазме крови, что приводит к потере терапевтического эффекта. Одновременное применение препарата Джулука и этих индукторов метаболизма противопоказано (см. раздел 4.3).
Карбамазепин / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается значительное уменьшение концентрации рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A).	
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал / долутегравир	Долутегравир ↓ Не изучалось. В связи с индукцией ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение экспозиции, аналогичное	Индукторы метаболизма могут значительно снижать концентрацию долутегравира и рилпивирина в плазме крови, что приводит к потере терапевтического эффекта.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	таковому, отмеченному при совместном применении с карбамазепином.	Одновременное применение препарата Джулука и этих индукторов метаболизма противопоказано (см. раздел 4.3).
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается значительное уменьшение концентрации рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A).	
Азольные противогрибковые препараты		
Кетоконазол / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Кетоконазол / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин AUC ↑ 49 % C_{min} ↑ 76 % C_{max} ↑ 30 % (ингибирование ферментов CYP3A) Кетоконазол AUC ↓ 24 % C_{min} ↓ 66 % C_{max} ↔ (индукция CYP3A вследствие применения высокой дозы рилпивирина в исследовании)	
Флуконазол Итраконазол Изавуконазол Позаконазол Вориконазол / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Флуконазол Итраконазол Изавуконазол Позаконазол Вориконазол / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин ↑ Не изучалось. Может повышать концентрацию рилпивирина в плазме крови (ингибирование ферментов CYP3A).	
Препараты растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) / долутегравир	Долутегравир ↓ Не изучалось. В связи с индукцией ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение экспозиции, аналогичное таковому, отмеченному при совместном применении с карбамазепином.	Одновременное применение данных препаратов может привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и, как следствие, к потере терапевтического эффекта препарата Джулука. Одновременное применение препарата Джулука и препаратов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A).	содержащих зверобой продырявленный, противопоказано (см. раздел 4.3).
Блокаторы калиевых каналов		
Фампридин (далфампридин) / долутегравир	Фампридин ↑	Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако потенциально может привести к развитию судорог вследствие повышения концентрации фампридина в плазме крови за счет ингибирования переносчика OCT2. Одновременное применение фампридина с препаратом Джулука противопоказано (см. раздел 4.3).
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол Лансопразол Рабепразол Пантопразол Эзомепразол / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Одновременное применение данных препаратов может привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и, как следствие, к потере терапевтического эффекта препарата Джулука. Одновременное применение препарата Джулука и ингибиторов протонной помпы противопоказано (см. раздел 4.3).
Омепразол / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин AUC ↓ 40 % C_{min} ↓ 33 % C_{max} ↓ 40 % (ухудшение всасывания вследствие повышения pH желудка) Омепразол AUC ↓ 14 % C_{min} не определена C_{max} ↓ 14 %	
Лансопразол Рабепразол Пантопразол Эзомепразол / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови (ухудшение всасывания вследствие повышения pH желудка).	
Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов		
Фамотидин Циметидин Низатидин Ранитидин / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Следует проявлять особую осторожность при совместном применении препарата Джулука и блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов. Следует назначать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Фамотидин / рилпивирин[1,2] 40 мг однократно за 12 часов до приема рилпивирина	Рилпивирин AUC ↓ 9 % C_{min} не определена C_{max} ↔	только такие блокаторы H_2-рецепторов, которые можно применять один раз в сутки. Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов следует принимать по крайней мере за 12 часов до или через 4 часа после приема препарата Джулука.
Фамотидин / рилпивирин[1,2] 40 мг однократно за 2 часа до приема рилпивирина	Рилпивирин AUC ↓ 76 % C_{min} не определена C_{max} ↓ 85% (ухудшение всасывания вследствие повышения pH желудка)	
Фамотидин / рилпивирин[1,2] 40 мг однократно через 4 часа после приема рилпивирина	Рилпивирин AUC ↑ 13 % C_{min} не определена C_{max} ↑ 21 %	
Циметидин Низатидин Ранитидин / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови (ухудшение всасывания вследствие повышения pH желудка).	
Антациды, препараты кальция или железа, поливитамины		
Антациды (например, гидроксид алюминия или магния и/или карбонат кальция) / долутегравир[1]	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % C_{24} ↓ 74 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Следует проявлять особую осторожность при совместном применении препарата Джулука и антацидов. Следует принимать антациды по крайней мере за 6 часов до или через 4 часа после приема препарата Джулука.
Антациды (например, гидроксид алюминия или магния и/или карбонат кальция) / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови (ухудшение всасывания вследствие повышения pH желудка).	
Препараты кальция / долутегравир[1]	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Следует проявлять особую осторожность при совместном применении препарата Джулука с препаратами кальция, препаратами железа или поливитаминами. Препараты кальция или железа, а также поливитамины следует принимать одновременно с препаратом Джулука во время еды. При отсутствии возможности принимать препараты кальция,
Препараты железа / долутегравир[1]	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Поливитамины / долутегравир[1]	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	препараты железа или поливитамины одновременно с препаратом Джулука, следует принимать эти препараты по крайней мере за 6 часов до или через 4 часа после приема препарата Джулука.
Кортикостероиды		
Преднизон / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 %	Коррекция дозы не требуется.
Преднизон / рилпивирин	Рилпивирин ↔ (не изучалось)	
Дексаметазон / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Одновременное применение данных препаратов может привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и, как следствие, к потере терапевтического эффекта препарата Джулука. Одновременное применение препарата Джулука и дексаметазона для системного применения противопоказано, за исключением применения в однократной дозе (см. раздел 4.3). Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов, особенно при необходимости длительного применения.
Дексаметазон / рилпивирин (системный, за исключением применения в однократной дозе)	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается дозозависимое снижение концентрации рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A).	
Противодиабетические препараты		
Метформин / долутегравир[1]	Метформин ↑ AUC ↑ 79 % C_{min} не определена C_{max} ↑ 66 %	Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного применения препарата Джулука и метформина для сохранения контроля гликемии. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина при совместном применении с долутегравиром в связи с повышенным риском развития лактоцидоза, обусловленным повышением концентрации метформина (см. раздел 4.4).
Метформин / рилпивирин[1]	Метформин AUC ↔ C_{min} не определена C_{max} ↔	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Противотуберкулезные препараты		
Рифампицин / долутегравир[1]	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_{τ} ↓ 72 % (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Одновременное применение данных препаратов может привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и, как следствие, к потере терапевтического эффекта препарата Джулука. Одновременное применение препарата Джулука и рифампицина противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифампицин / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин AUC ↓ 80 % C_{min} ↓ 89 % C_{max} ↓ 69 % (индукция ферментов CYP3A) Рифампицин AUC ↔ C_{min} не определена C_{max} ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9 % C_{min} не определена C_{max} ↔	
Рифабутин / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_{τ} ↓ 30 % (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Одновременное применение данных препаратов может привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A). При одновременном применении препарата Джулука с рифабутином следует принимать дополнительную дозу рилпивирина 25 мг в сутки вместе с препаратом Джулука на протяжении всего периода лечения рифабутином (для данной коррекции дозы рилпивирин доступен в виде отдельной лекарственной формы, см. раздел 4.2).
Рифабутин / рилпивирин[1] 300 мг один раз в сутки[2]	Рифабутин AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-*O*-дезацетил-рифабутин AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	
300 мг один раз в сутки (+ рилпивирин 25 мг один раз в сутки)	Рилпивирин AUC ↓ 42 % C_{min} ↓ 48 % C_{max} ↓ 31 %	
300 мг один раз в сутки (+ рилпивирин 50 мг один раз в сутки)	Рилпивирин AUC ↑ 16 %* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43 %* * по сравнению с монотерапией рилпивирином 25 мг один раз в сутки (индукция ферментов CYP3A)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рифапентин / долутегравир	Долутегравир ↓ (не изучалось)	Одновременное применение данных препаратов может привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и, как следствие, к потере терапевтического эффекта препарата Джулука (индукция ферментов CYP3A). Одновременное применение препарата Джулука и рифапентина противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифапентин / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме крови.	
Противомалярийные препараты		
Артеметер + лумефантрин / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Следует проявлять осторожность при применении препарата Джулука в сочетании с артеметером / лумефантрином.
Артеметер + лумефантрин / рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не изучалось. Ожидается уменьшение экспозиции рилпивирина (индукция ферментов CYP3A).	
Атовахон + прогуанил / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Атовахон + прогуанил / рилпивирин	Рилпивирин ↔ (не изучалось).	
Макролидные антибиотики		
Кларитромицин Эритромицин / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	По возможности следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных препаратов, таких как азитромицин.
Кларитромицин Эритромицин / рилпивирин	Рилпивирин ↑ Не изучалось. Ожидается увеличение экспозиции рилпивирина (ингибирование ферментов CYP3A).	
Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол[1] и норэлгестромин[1] / долутегравир	Долутегравир ↔ Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Норэлгестромин ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Долутегравир и рилпивирин не вызывали изменения концентрации этинилэстрадиола и норэлгестромина (долутегравир) или норэтиндрона (рилпивирин) в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Джулука.
Этинилэстрадиол[1] и норэтиндрон[1] / рилпивирин	Рилпивирин ↔* Этинилэстрадиол ↔ AUC ↔ C_{min} ↔	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	C_{max} ↑ 17 % Норэтиндрон ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ * на основании исторических данных	
Обезболивающие препараты		
Метадон / долутегравир[1]	Долутегравир ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % C_{τ} ↓ 1 %	В начале одновременного применения метадона с препаратом Джулука коррекция дозы не требуется. Однако рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов может потребоваться коррекция поддерживающей терапии метадоном.
Метадон / рилпивирин[1]	Рилпивирин: AUC ↔* C_{min} ↔* C_{max} ↔* R(-) метадон: AUC ↓ 16 % C_{min} ↓ 22 % C_{max} ↓ 14 % * на основании исторических данных	
Парацетамол / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Парацетамол / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин AUC ↔ C_{min} ↑ 26 % C_{max} ↔ Парацетамол AUC ↔ C_{min} не определена C_{max} ↔	
Антикоагулирующие препараты		
Дабигатрана этексилат / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Следует проявлять осторожность при применении препарата Джулука в сочетании с дабигатрана этексилатом.
Дабигатрана этексилат / рилпивирин	Рилпивирин ↔ Не изучалось. Дабигатрана этексилат ↑ Не может быть исключен риск увеличения концентрации дабигатрана в плазме крови (ингибирование P-gp в кишечнике).	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Аторвастатин / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Аторвастатин / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↓ 9 % Аторвастатин AUC ↔ C_{min} ↓ 15 % C_{max} ↑ 35 %	
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)		
Силденафил / долутегравир	Долутегравир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Силденафил / рилпивирин[1,2]	Рилпивирин AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Силденафил AUC ↔ C_{min} не определена C_{max} ↔	
Варденафил Тадалафил / долутегравир	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Коррекция дозы не требуется.
Варденафил Тадалафил / рилпивирин	Рилпивирин ↔ (не изучалось)	

[1] Взаимодействие между долутегравиром и/или рилпивирином и данным лекарственным препаратом было оценено в клиническом исследовании. Все остальные представленные лекарственные взаимодействия являются прогнозируемыми.

[2] Данное исследование по оценке взаимодействия было проведено с применением дозы, превышающей рекомендуемую дозу рилпивирина при оценке максимального влияния на совместно применяемый препарат.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Доступна ограниченная информация о возможности фармакодинамического взаимодействия между рилпивирином и лекарственными препаратами, которые удлиняют интервал QTc на электрокардиограмме (ЭКГ). В исследовании с участием здоровых добровольцев было продемонстрировано, что дозы рилпивирина, превышающие терапевтические (75 мг один раз в сутки и 300 мг один раз в сутки), удлиняют интервал QTc на ЭКГ (см. раздел 5.1). Препарат Джулука следует принимать с осторожностью одновременно с лекарственными препаратами с известным риском развития двунаправленно–веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Во время беременности отмечалась более низкая экспозиция долутегравира и рилпивирина (см. разделы 4.2, 4.4, 5.1, 5.2). Применение препарата Джулука во время беременности не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Безопасность и эффективность двухкомпонентной терапии во время беременности не изучались.

Данные о применении рилпивирина у беременных женщин ограничены.

Два крупных наблюдательных исследования исходов беременности в Ботсване (Tsepamo) и Эсватини, в которых суммарно принимали участие более 14 000 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 9 460 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 4 800 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 660 случаев применения рилпивирина в первом триместре беременности, не указывают на повышенный риск серьезных врожденных пороков развития у детей по сравнению с фоновыми значениями (см. раздел 5.1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

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).

Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутегравира во втором и третьем триместре беременности не свидетельствуют о повышенном риске эмбриональной/неонатальной токсичности.

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

На сегодняшний день недостаточно данных о воздействии долутегравира на новорожденных.

В исследованиях с применением рилпивирина у животных не было выявлено прямое или косвенное неблагоприятное воздействие в отношении репродуктивной функции (см. раздел 5.3).

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, среднее соотношение концентрации долутегравира в грудном молоке к концентрации в плазме крови матери составляло 0,033 (диапазон 0,021–0,050).

Неизвестно, выделяется ли рилпивирин с грудным молоком у человека. Доступные данные токсикологических исследований у животных продемонстрировали выделение рилпивирина с грудным молоком.

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 рилпивирина на фертильность у мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие клинически значимого влияния на фертильность самцов или самок (см. раздел 5.3).

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

Необходимо проинформировать пациентов о том, что во время терапии компонентами препарата Джулука отмечались утомляемость, головокружение и сонливость. При оценке способности пациента к управлению транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать его клиническое состояние, а также профиль нежелательных реакций препарата Джулука.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями при применении препарата Джулука (по данным клинических исследований, см. раздел 5.1) были диарея (2 %) и головная боль (2 %).

Наиболее тяжелой нежелательной реакцией, возможно связанной с применением долутегравира (на основании сводных данных клинических исследований фазы IIb и фазы III), зарегистрированной у отдельно взятого пациента, являлась реакция гиперчувствительности, включавшая сыпь и тяжелые нарушения со стороны печени (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, как минимум возможно связанные с терапией компонентами препарата Джулука, зарегистрированные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении, перечислены в Таблице 2 по классам органов и систем органов и частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Краткое описание нежелательных реакций по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения препарата Джулука и его отдельных компонентов

Системно-органный класс (СОК)	Категория частоты встречаемости*	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Снижение числа лейкоцитов Снижение уровня гемоглобина Снижение числа тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность (см. раздел 4.4)
	Частота неизвестна	Синдром восстановления иммунитета
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Повышение уровня общего холестерина (натощак) Повышение уровня холестерина ЛПНП (натощак)
	Часто	Снижение аппетита Повышение уровня триглицеридов (натощак)
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница
	Часто	Необычные сновидения Депрессия Нарушения сна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Системно-органный класс (СОК)	**Категория частоты встречаемости***	**Нежелательные реакции**
		Сниженное настроение Тревожность
	Нечасто	Суицидальные мысли или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе) Паническая атака
	Редко	Завершенный суицид (особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе)
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль Головокружение
	Часто	Сонливость
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота Повышение активности панкреатической амилазы Диарея
	Часто	Боль в животе Рвота Метеоризм Повышение активности липазы Дискомфорт в животе Боль в верхних отделах живота Сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ))
	Часто	Повышение уровня билирубина
	Нечасто	Гепатит
	Редко	Острая печеночная недостаточность**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь Кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Системно-органный класс (СОК)	Категория частоты встречаемости*	Нежелательные реакции
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), увеличение массы тела

* Частота встречаемости определена на основании максимальной частоты встречаемости, отмеченной в объединенных результатах исследований SWORD или исследований отдельных компонентов.

** 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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

Применение долутегравира или рилпивирина 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 препаратом Джулука и сохранялось на протяжении 148 недель. Среднее изменение 9,86 мкмоль/л (стандартное отклонение [SD] = 10,4 мкмоль/л) по сравнению с исходным значением было отмечено через 148 недель терапии. Данные изменения связаны с ингибированием активного транспорта и не считаются клинически значимыми, поскольку не отражают изменение скорости клубочковой фильтрации.

Метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела, а также повышение уровня липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

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 сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Тел.: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

4.9. Передозировка

Симптомы

Не было выявлено специфических симптомов или признаков острой передозировки долутегравира или рилпивирина, кроме симптомов, перечисленных в качестве нежелательных реакций.

Лечение

Дальнейшее ведение пациента должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями или согласно рекомендациям национального токсикологического центра, при его наличии.

Специфическое лечение передозировки препарата Джулука отсутствует. В случае передозировки по необходимости следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим мониторингом, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и ЭКГ (интервал QT). По причине высокого связывания долутегравира и рилпивирина с белками плазмы крови маловероятно, что диализ может обеспечить выведение значимого количества этих действующих веществ.

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: J05AR21.

Механизм действия

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

Рилпивирин представляет собой диарилпиримидиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Активность рилпивирина опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1. Рилпивирин не ингибирует клеточные α, β и γ ДНК-полимеразы человека.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность в культуре клеток

Полумаксимальная ингибирующая концентрация ($ИК_{50}$) долутегравира в отношении различных лабораторных штаммов при использовании мононуклеарных клеток периферической крови (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 $ИК_{50}$

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

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).

Рилпивирин продемонстрировал активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа на линии Т-клеток с острой инфекцией с медианой значений $ИК_{50}$ для ВИЧ-1/IIIB, составляющей 0,73 нМ (0,27 нг/мл). Рилпивирин продемонстрировал ограниченную активность *in vitro* в отношении ВИЧ-2 с $ИК_{50}$ от 2,510 до 10,830 нМ.

Рилпивирин также продемонстрировал противовирусную активность в отношении широкой панели, состоящей из первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (субтипы A, B, C, D, F, G, H) с медианой значений $ИК_{50}$ от 0,07 до 1,01 нМ и первичных изолятов группы О с $ИК_{50}$ от 2,88 до 8,45 нМ.

Влияние сыворотки крови и белков сыворотки крови человека

В 100 % сыворотке крови человека кратность изменения активности связывания долутегравира с белками плазмы крови составляла 75, в результате чего $ИК_{90}$ с поправкой на связывание с белками плазмы крови составляла 0,064 мкг/мл.

Наблюдалось снижение противовирусной активности рилпивирина в присутствии 1 мг/мл альфа-1-кислого гликопротеина, 45 мг/мл человеческого сывороточного альбумина и 50 % сыворотки крови человека, при этом медиана $ИК_{50}$ составляла 1,8, 39,2 и 18,5 соответственно.

Резистентность

Резистентность in vitro

Для изучения эволюции резистентности *in vitro* используют серийный пассаж. Под воздействием долутегравира при использовании лабораторного штамма IIIB ВИЧ-1 во время пассажа продолжительностью 112 дней отобранные мутации развивались медленно, с заменами в положениях S153Y и F. Эти мутации не были отмечены у пациентов, получавших долутегравир в клинических исследованиях. При использовании штамма NL432 были отмечены мутации интегразы E92Q (кратность изменения [КИ] = 3) и G193E (КИ=3). Эти мутации были отмечены у пациентов с изначально существовавшей резистентностью к ралтегравиру, получавших терапию долутегравиром (зарегистрированы как вторичные мутации при применении долутегравира).

При дальнейших селекционных исследованиях с использованием клинических изолятов субтипа B во всех пяти изолятах была отмечена мутация R263K (через 20 недель и далее). В изолятах субтипа C (n=2) и A/G (n=2) замена R263K в интегразе была отмечена в одном изоляте, а замена G118R – в двух изолятах. Замена R263K была отмечена у двух отдельных пациентов с изолятами субтипа B и субтипа C в программе клинических исследований фазы III с участием пациентов, ранее получавших АРТ и не получавших ИнИ, но без влияния на чувствительность к долутегравиру *in vitro*. Замена G118R уменьшает чувствительность к долутегравиру у штаммов с сайт-направленными мутациями (КИ=10), но не была выявлена у пациентов, получавших долутегравир в программе исследований фазы III.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Первичные мутации под воздействием ралтегравира/элвитегравира (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) сами по себе не влияют на чувствительность к долутегравиру *in vitro*. При добавлении мутаций, зарегистрированных как вторичные мутации, связанные с ингибиторами интегразы (ралтегравиром/элвитегравиром), к первичным мутациям (исключая Q148) в экспериментах с сайт-направленными мутантными штаммами чувствительность к долутегравиру остается на уровне или примерно на уровне чувствительности вируса дикого типа. В случае вирусов с мутацией Q148 наблюдается увеличение КИ в отношении долутегравира в связи с увеличением числа вторичных мутаций. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) также согласовывалось с результатами исследований пассажа *in vitro* с сайт-направленными мутантными штаммами. В серийном пассаже со штаммом NL432 с сайт-направленными мутациями в положениях N155H или E92Q не было отмечено дальнейшей селекции резистентности (КИ не изменялось, около 1). Напротив, в пассаже со штаммами с мутацией Q148H (КИ=1) наблюдалась аккумуляция различных вторичных мутаций, связанных с ралтегравиром, с последующим увеличением КИ до значений более 10.

Клинически значимое фенотипическое пороговое значение (КИ в сравнении с вирусом дикого типа) не было определено, генотипическая резистентность являлась лучшим прогностическим фактором исхода.

В культуре клеток была проведена селекция резистентных к рилпивирину штаммов, начиная с ВИЧ-1 дикого типа различного происхождения и разных субтипов, а также ВИЧ-1, резистентного к ННИОТ. Чаще всего наблюдались аминокислотные замены L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I. Считалось, что резистентность к рилпивирину присутствует, если КИ для значения $ИК_{50}$ была выше биологического порогового значения (БПЗ) количественного анализа.

Резистентность in vivo

В объединенных исследованиях SWORD-1 (201636) и SWORD-2 (201637) за период до 48-й недели у двух пациентов, получавших долутегравир с рилпивирином, и двух пациентов, продолжавших получать текущую антиретровирусную терапию (ТАРТ), была отмечена подтвержденная вирусологическая неудача, которая привела к исключению из исследования согласно критериям подтвержденной вирусологической неэффективности (ПтВН). В общей сложности 11 пациентов, получавших долутегравир с рилпивирином, соответствовали критериям ПтВН на 148-й неделе (см. таблицу 3). Связанные с ННИОТ замены E138E/A и M230M/L были выявлены у трех и двух пациентов соответственно на момент исключения из исследований.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 3. Краткое описание профиля резистентности к классам препаратов у пациентов с подтвержденной вирусологической неэффективностью на ранней и поздней фазах переключения исследований SWORD

Терапия/ Продолжитель-ность терапии (недель)*	РНК ВИЧ-1 (копий/мл) (момент времени)		Мутация по классу препарата Мутация (КИ)***			
			ИнИ		ННИОТ	
	ПдВН	ПтВН**	ИУ	ВН	ИУ	ВН
DTG+RPV / 36	88 (24 нед.)	466 (24 нед., НЗВ)	G193E	G193E (1,02)	нет	нет
DTG+RPV / 47	1 059 771 (36 нед.)	1 018 (36 нед., НЗВ)	нет	нет	нет	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (64 нед.)	217 (76 нед.)	L74I	Н/С	V108I	Н/С
DTG+RPV / 17	833 (64 нед.)	1 174 (64 нед., НЗВ)	N155N/H G163G/R	V151V/I (Н/С)	нет	нет
DTG+RPV / 88	278 (76 нед.)	2 571 (88 нед.)	нет	нет	нет	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (88 нед.)	289 (88 нед., НЗВ)	Н/О	нет	Н/С	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (88 нед.)	225 (100 нед.)	нет	нет	нет	нет
DTG+RPV / 105	651 (100 нед.)	1 105 (100 нед., НЗВ)	G193E	Н/С	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (112 нед.)	230 (112 нед., НЗВ)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	нет	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4 294 (136 нед.)	7 247 (136 нед., НЗВ)	Н/С	Н/С	Н/С	E138A, L100L/I (4,14)

* Тестирование на резистентность при вирусологической неэффективности у одного пациента было неудачным, в связи с этим подробные данные не включены в данную таблицу.

** Был достигнут критерий ПтВН с двумя последовательными вирусными нагрузками ≥50 копий/мл после 1-го дня, при этом вторая составляла >200 копий/мл.

*** Анализ на исходном уровне предоставляет только генотипические данные, но не фенотипические данные.

DTG+RPV – долутегравир + рилпивирин; ПдВН – критерии подозреваемой вирусологической неэффективности; ПтВН – критерии подтвержденной вирусологической неэффективности; ИУ – результаты тестирования на резистентность на исходном уровне; ВН – результаты тестирования на резистентность при достижении критериев ПтВН; НЗВ – незапланированный визит; Н/О – тестирование на исходном уровне не было проведено, поскольку не были собраны образцы МКПК/цельной крови; «нет» – резистентность не наблюдалась; Н/С – данные не сообщались в связи с неудачным анализом или недоступностью образцов.

У ранее не получавших терапию пациентов, получающих долутегравир + два НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III, не отмечалось развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или класса НИОТ (n=876, период наблюдения 48–96 недель).

Среди пациентов, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы (исследование SAILING), замены в гене интегразы были отмечены у 4/354 пациентов (период наблюдения 48 недель), получавших долутегравир в комбинации с фоновой терапией по выбору исследователя. Из этих четырех пациентов у двух наблюдалась уникальная замена R263K в гене интегразы с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

максимальной КИ=1,93, у одного пациента наблюдалась полиморфная замена V151V/I в гене интегразы с максимальной КИ=0,92 и у одного пациента наблюдались изначально существующие мутации в гене интегразы – как предполагается, данный пациент ранее получал ингибиторы интегразы или был инфицирован резистентным к ингибиторам интегразы вирусом. Мутация R263K также отмечалась *in vitro* (см. выше).

По результатам анализа объединенных данных по резистентности у ранее не получавших лечение пациентов на 48-й неделе в исследованиях фазы III с применением рилпивирина, в 62 (из 72 в общей сложности) случаях вирусологической неудачи в группе рилпивирина имелись данные о резистентности на исходном уровне и на момент вирусологической неудачи. В этом анализе были отмечены следующие мутации, связанные с резистентностью (МСР) к ННИОТ, которые развивались по крайней мере в двух случаях вирусологической неудачи при применении рилпивирина: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. В исследованиях наличие мутаций V90I и V189I на исходном уровне не влияло на ответ на терапию. Замена E138K чаще всего возникала во время терапии рилпивирином, обычно в сочетании с заменой M184I. Во время анализа на 48-й неделе в 31 из 62 случаев вирусологической неудачи при применении рилпивирина имелись сопутствующие МСР к ННИОТ и НИОТ; в 17 случаях из этих 31 отмечалась комбинация E138K и M184I. По данным анализа на 48-й и 96-й неделе наиболее часто встречающиеся мутации были одинаковыми. С момента анализа на 48-й неделе до проведения анализа на 96-й неделе были отмечены 24 (3,5 %) и 14 (2,1 %) дополнительных случая вирусологической неудачи в группе рилпивирина и эфавиренза соответственно.

Перекрестная резистентность

Вирус с сайт-направленной мутацией, резистентный к ингибиторам переноса цепи интегразой (ИнИ)

Была определена активность долутегравира в отношении панели, состоящей из 60 резистентных к ИнИ вирусов ВИЧ-1 с сайт-направленной мутацией (28 с одиночной заменой и 32 с двумя или более заменами). Одиночные, связанные с резистентностью к ИнИ замены T66K, I151L и S153Y приводили к более чем 2-кратному уменьшению чувствительности к долутегравиру (диапазон: от 2,3-кратного до 3,6-кратного по сравнению со стандартом). При комбинациях множественных замен T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R или K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 и замен в положении E138/G140/Q148 было продемонстрировано более чем 2-кратное снижение чувствительности к долутегравиру (диапазон: от 2,5-кратного до 21-кратного по сравнению со стандартом).

Вирус с сайт-направленной мутацией, резистентный к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ)

В панели, включающей 67 рекомбинантных лабораторных штаммов ВИЧ-1 с заменой одной аминокислоты в положениях обратной транскриптазы (ОТ), связанных с резистентностью к ННИОТ, включая наиболее часто обнаруживаемые K103N и Y181C, была продемонстрирована противовирусная активность рилпивирина (КИ ≤ БПЗ) в отношении 64 (96 %) из этих штаммов. Одиночные аминокислотные замены, связанные с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

потерей чувствительности к рилпивирину, включали K101P, Y181I и Y181V. Замена K103N сама по себе не приводила к снижению чувствительности к рилпивирину, однако комбинация K103N и L100I приводила к 7-кратному снижению чувствительности к рилпивирину.

Учитывая все доступные данные *in vitro* и *in vivo*, следующие аминокислотные замены, при их наличии в начале терапии, вероятно, повлияют на активность рилпивирина: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I или M230L.

Рекомбинантные клинические изоляты

705 резистентных к ралтегравиру изолятов, полученных у пациентов, ранее принимавших ралтегравир, были проанализированы на чувствительность к долутегравиру. КИ активности долутегравира составляла менее 10 в отношении 94 % из этих 705 клинических изолятов.

Рилпивирин сохранял чувствительность (КИ ≤ БПЗ) в отношении 62 % из 4 786 рекомбинантных клинических изолятов ВИЧ-1, резистентных к эфавирензу и/или невирапину.

Ранее не получавшие терапию взрослые пациенты, инфицированные ВИЧ-1

Анализ сводных данных на 96-й неделе по случаям вирусологической неудачи у пациентов с исходной вирусной нагрузкой ≤100 000 копий/мл и резистентностью к рилпивирину (n=5) показал наличие перекрестной резистентности к эфавирензу (n=3), этравирину (n=4) и невирапину (n=1).

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние рилпивирина в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки на интервал QTcF было оценено в рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании с применением плацебо и действующего вещества (моксифлоксацин 400 мг один раз в сутки) у 60 взрослых здоровых добровольцев с проведением 13 измерений на протяжении 24 часов в равновесном состоянии. Применение рилпивирина в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки не было связано с клинически значимым влиянием на интервал QTc.

При изучении применения рилпивирина в сверхтерапевтических дозах 75 мг один раз в сутки и 300 мг один раз в сутки у взрослых здоровых добровольцев максимальное среднее соответствующее по времени (верхняя граница 95 % доверительного интервала) различие интервала QTcF по сравнению с плацебо после поправки на исходную величину составляло 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) мс соответственно. Применение рилпивирина в дозе 75 мг один раз в сутки и 300 мг один раз в сутки при равновесном состоянии приводило к среднему значению C_{max} примерно в 2,6 раза и 6,7 раз соответственно выше, чем средняя C_{max} в равновесном состоянии, отмеченная при применении рилпивирина в рекомендованной дозе 25 мг один раз в сутки (см. раздел 4.4).

Не было отмечено значимого влияния на интервал QTc при применении долутегравира в дозах, примерно в 3 раза превышающих дозу, применяемую в клинической практике.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность перехода от схемы антиретровирусной терапии (содержащей два препарата класса НИОТ и препарат класса ИнИ, ННИОТ или ИП) к двухкомпонентной схеме терапии долутегравиром 50 мг и рилпивирином 25 мг была оценена в двух идентичных 148-недельных рандомизированных, открытых, многоцентровых исследованиях не меньшей эффективности в параллельных группах SWORD-1 (201636) и SWORD-2 (201637). В исследование были включены пациенты, получающие антиретровирусную терапию первой или второй линии, при отсутствии вирусологической неудачи в анамнезе, отсутствии подозреваемой или известной резистентности к любому антиретровирусному препарату и наличии стабильной супрессии вируса (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в течение не менее 6 месяцев до скрининга. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на продолжение ТАРТ или на переход на двухкомпонентную схему лечения долутегравиром и рилпивирином, применяемыми один раз в сутки. Первичной конечной точкой эффективности в исследованиях SWORD являлась доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови менее 50 копий/мл на 48-й неделе (по алгоритму одномоментного анализа в популяции ITT-E).

По данным сводного анализа, на исходном уровне характеристики были сходными между группами лечения, медиана возраста пациентов составляла 43 года (28 % – 50 лет и старше; 3 % – 65 лет и старше), 22 % были женщинами, 20 % были представителями не европеоидной расы и 77 % относились к категории А по классификации CDC. Среднее число клеток CD+ составляло около 600 клеток/мм^3, при этом у 11 % число клеток CD4+ было менее 350 клеток/мм^3. Согласно результатам сводного анализа, 54 %, 26 % и 20 % участников получали ННИОТ, ИП или ИнИ (соответственно) в качестве базового третьего препарата до рандомизации.

В сводном первичном анализе было продемонстрировано, что терапия долутегравиром и рилпивирином не менее эффективна, чем ТАРТ, и у 95 % пациентов в обеих группах лечения первичная конечная точка, при которой концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови составляла менее 50 копий/мл, была достигнута на 48-й неделе, согласно алгоритму одномоментного анализа (Таблица 4).

Первичная конечная точка и другие результаты (включая результаты в зависимости от основных исходных ковариат) для объединенных исследований SWORD-1 и SWORD-2 приведены в Таблице 4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 4. Вирусологические результаты рандомизированной терапии на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа)

	Объединенные данные исследований SWORD-1 и SWORD-2* **	
	Долутегравир + рилпивирин N=513 n (%)	**ТАРТ N=511 n (%)**
РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл	486 (95 %)	485 (95 %)
Различие между группами терапии*	−0,2 (−3,0; 2,5)	
Отсутствие вирусологического ответа**	3 (<1 %)	6 (1 %)
Причины		
Данные, полученные во временном окне, не соответствуют критерию <50 копий/мл	0	2 (<1 %)
Прекращение терапии в связи с неэффективностью	2 (<1 %)	2 (<1 %)
Прекращение терапии по другим причинам, при этом концентрация <50 копий/мл не достигнута	1 (<1%)	1 (<1 %)
Изменение АРТ	0	1 (<1 %)
Отсутствие вирусологических данных во временном окне 48 недель	24 (5 %)	20 (4 %)
Причины		
Прекращение исследования / применения исследуемого препарата по причине нежелательного явления или смерти	17 (3 %)	3 (<1 %)
Прекращение исследования / применения исследуемого препарата по другим причинам	7 (1 %)	16 (3 %)
Данные во временном окне отсутствуют, но участие в исследовании продолжается	0	1 (<1 %)
РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл по исходным ковариатам		
	n/N (%)	n/N (%)
Исходное число CD4+ (клеток/мм^3)		
<350	51/58 (88 %)	46/52 (88 %)
≥350	435/455 (96 %)	439/459 (96 %)
Класс третьего препарата на исходном уровне		
ИнИ	99/105 (94 %)	92/97 (95 %)
ННИОТ	263/275 (96 %)	265/278 (95 %)
ИП	124/133 (93 %)	128/136 (94 %)
Пол		
Мужской	375/393 (95 %)	387/403 (96 %)
Женский	111/120 (93 %)	98/108 (91 %)
Расовая принадлежность		
Европеоидная раса	395/421 (94 %)	380/400 (95 %)
Афроамериканцы / африканского происхождения / прочие	91/92 (99 %)	105/111 (95 %)
Возраст (лет)		
<50	350/366 (96 %)	348/369 (94 %)
≥50	136/147 (93 %)	137/142 (96 %)

* Скорректировано по исходным факторам стратификации и оценено с использованием предела не меньшей эффективности −8 %.

** Не меньшая эффективность долутегравира + рилпивирина по сравнению с ТАРТ по доле пациентов, классифицированных как пациенты с отсутствием вирусологического ответа, была продемонстрирована с использованием предела не меньшей эффективности 4 %. Скорректированная разность составляла (95 % ДИ) −0,6 (−1,7; 0,6).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

*** Результаты сводного анализа соответствуют результатам отдельных исследований, для которых различия в доле пациентов, достигших первичной конечной точки <50 копий/мл РНК ВИЧ-1 в плазме крови на 48-й неделе (по алгоритму одномоментного анализа) для комбинации долутегравир + рилпивирин по сравнению с ТАРТ составили −0,6 (95 % ДИ: −4,3; 3,0) для исследования SWORD-1 и 0,2 (95 % ДИ: −3,9; 4,2) для исследования SWORD-2 с заранее заданным пределом не меньшей эффективности −10 %.

N – количество пациентов в каждой группе лечения.

ТАРТ – текущая антиретровирусная терапия; ИнИ – ингибитор интегразы; ННИОТ – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП – ингибитор протеазы.

На 148-й неделе в объединенных исследованиях SWORD-1 и SWORD-2 у 84% пациентов, получавших долутегравир и рилпивирин с начала исследования, РНК ВИЧ-1 в плазме крови составляла <50 копий/мл согласно алгоритму одномоментного анализа. Среди пациентов, которые первоначально продолжали получать ТАРТ и были переведены на терапию долутегравиром и рилпивирином на 52-й неделе, у 90% РНК ВИЧ-1 в плазме крови составляла <50 копий/мл на 148-й неделе согласно алгоритму одномоментного анализа, что было сопоставимо с частотой ответа (89 %), наблюдавшейся на 100-й неделе (аналогичная продолжительность воздействия) у пациентов, получавших долутегравир и рилпивирин с начала исследования.

Влияние на костную ткань

Во вспомогательном исследовании DEXA было отмечено увеличение средней минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на 48-й неделе относительно исходного значения у пациентов, переведенных на лечение долутегравиром и рилпивирином (1,34 % для тазобедренного сустава и 1,46 % для поясничного отдела позвоночника), по сравнению с пациентами, которые продолжали антиретровирусную терапию, включающую тенофовира дизопроксила фумарат (0,05 % для тазобедренного сустава и 0,15 % для поясничного отдела позвоночника). Положительное воздействие на частоту переломов не изучалось.

Беременность

Данные об эффективности и безопасности применения комбинации долутегравира и рилпивирина в период беременности отсутствуют. Применение рилпивирина в комбинации с фоновой терапией было оценено в клиническом исследовании с участием 19 беременных женщин во втором и третьем триместрах, а также в послеродовом периоде. Фармакокинетические данные демонстрируют, что общая экспозиция (AUC) рилпивирина как компонента схемы антиретровирусной терапии была примерно на 30 % ниже в период беременности по сравнению с послеродовым периодом (6–12 недель). Из 12 пациенток, завершивших исследование, вирусологическая супрессия в конце исследования наблюдалась у 10 пациенток; у двух других пациенток в послеродовом периоде наблюдалось увеличение вирусной нагрузки, у одной из них – в связи с подозреваемой субоптимальной приверженностью к терапии. Ни в одном из 10 случаев рождения детей у матерей, которые завершили исследование и в отношении которых имелись данные о ВИЧ-статусе, не произошло передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Не было получено новых данных по безопасности по сравнению с известным профилем безопасности рилпивирина у взрослых, инфицированных ВИЧ-1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Согласно ограниченным данным, полученным у небольшого числа женщин, получавших долутегравир 50 мг один раз в сутки в комбинации с фоновой терапией, общая экспозиция (AUC) долутегравира была на 37 % ниже во 2-м триместре беременности и на 29 % ниже в 3-м триместре беременности по сравнению с послеродовым периодом (6–12 недель). Из 29 пациенток, завершивших исследование, вирусологическая супрессия в конце исследования наблюдалась у 27 пациенток.

Передачи инфекции от матери ребенку выявлено не было. В то время как у 24 детей было подтверждено отсутствие инфекции, статус пяти детей был неопределенным вследствие незавершенного тестирования, см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2.

В «Реестре по применению антиретровирусных препаратов во время беременности» были зарегистрированы сообщения о более чем 1300 случаях применения долутегравира во время беременности с живорождением. В это число входили более 870 случаев применения долутегравира в течение первого триместра и более 500 случаев во втором/третьем триместре, при этом отмечались соответственно 29 и 25 случаев врожденных пороков развития. Распространенность (95 % ДИ) пороков среди живорожденных, матери которых получали долутегравир в первом триместре, составила 3,3 % (2,2 %; 4,7 %), и во втором/третьем триместре – 5,0 % (3,2 %; 7,3 %).

В «Реестре по применению антиретровирусных препаратов во время беременности» были зарегистрированы сообщения о более чем 870 случаях применения рилпивирина во время беременности с живорождением. В это число входили более 660 случаев применения рилпивирина в течение первого триместра и более 210 случаев во втором/третьем триместре, при этом отмечались соответственно 14 и 2 случая врожденных пороков развития. Распространенность (95 % ДИ) пороков среди живорожденных, матери которых получали рилпивирин в первом триместре, составила 2,1 % (1,1 %; 3,5 %), и во втором/третьем триместре – 0,9 % (0,1 %; 3,4 %).

Доступные данные «Реестра» не указывают на существенное увеличение риска серьезных врожденных пороков развития при применении долутегравира или рилпивирина по сравнению с фоновыми показателями в двух системах популяционных наблюдений (Программа врожденных пороков Метрополитен Атланты (MACDP) – 2,72 порока на 100 живорождений, и Реестр врожденных пороков штата Техас – 4,17 порока на 100 живорождений).

Дети

Данные клинических исследований терапии препаратом Джулука у детей отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Таблетка препарата Джулука биоэквивалентна таблетке долутегравира 50 мг и таблетке рилпивирина 25 мг при их одновременном приеме во время еды.

Фармакокинетика долутегравира сходна у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Вариабельность фармакокинетики долутегравира находится в диапазоне от низкой до умеренной. В исследованиях фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации (CVb%) для AUC и C_{max} среди участников варьировал примерно от

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

20 до 40 %, а Cτ от 30 до 65 %. Вариабельность фармакокинетики долутегравира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Индивидуальная вариабельность (CVw%) была ниже, чем вариабельность между участниками.

Фармакокинетика рилпивирина была оценена у взрослых здоровых добровольцев и у взрослых инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Системная экспозиция рилпивирина была, как правило, ниже у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, чем у здоровых добровольцев.

Абсорбция

Долутегравир быстро всасывается после приема внутрь, медиана T_{max} составляет 2–3 ч после приема дозы препарата в форме таблеток.

После приема внутрь максимальная концентрация рилпивирина в плазме крови, как правило, достигается в течение 4–5 ч.

Препарат Джулука следует принимать во время еды, чтобы обеспечить оптимальное всасывание рилпивирина (см. раздел 4.2). При приеме препарата Джулука во время еды улучшается всасывание обоих действующих веществ – долутегравира и рилпивирина. При приеме долутегравира с пищей с умеренным и высоким содержанием жиров его $AUC_{(0-\infty)}$ повышалась примерно на 87 %, а C_{max} примерно на 75 %. При приеме рилпивирина с пищей с умеренным и высоким содержанием жиров его $AUC_{(0-\infty)}$ повышалась соответственно на 57 % и 72 %, а C_{max} на 89 % и 117 %, по сравнению с приемом натощак. Прием препарата Джулука натощак или только с напитком с высоким содержанием белков может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови, что потенциально может снизить терапевтический эффект препарата Джулука.

Абсолютная биодоступность долутегравира и рилпивирина не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутегравир в значительной степени (более 99,3 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения составляет 17–20 л у ВИЧ-инфицированных пациентов, согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит от его концентрации. Отношение общей концентрации радиоактивно меченого препарата 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 (<35 г/л) по результатам наблюдения пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Долутегравир проникает 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного долутегравира в плазме крови и превышает $ИК_{50}$).

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.

Рилпивирин примерно на 99,7 % связывается с белками плазмы крови *in vitro*, преимущественно с альбумином. Распределение рилпивирина в пространстве, отличном от плазмы крови (например, спинномозговой жидкости, выделениях половых путей), у человека не изучалось.

Биотрансформация

Долутегравир метаболизируется главным образом путем глюкуронирования с участием уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазы UGT1A1 и незначительным участием изофермента CYP3A. 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, связано ли это полностью или частично с неполным всасыванием действующего вещества или выделением с желчью глюкуронидного конъюгата, который в дальнейшем может распадаться с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 32 % общей дозы при приеме внутрь выводится с мочой, главным образом 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).

В исследованиях *in vitro* показано, что рилпивирин преимущественно подвергается окислительному метаболизму при участии изофермента CYP3A.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

In vitro долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование ($ИК_{50}$ > 50 мкмоль) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, либо переносчиков P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Элиминация

Конечный период полувыведения долутегравира составляет около 14 ч. Кажущийся клиренс при приеме внутрь (CL/F) составляет примерно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа.

Конечный период полувыведения рилпивирина составляет примерно 45 ч. После приема однократной дозы 14C-рилпивирина внутрь в среднем 85 % и 6,1 % радиоактивно меченого препарата может быть обнаружено в кале и моче соответственно. В кале неизмененный рилпивирин составлял в среднем 25 % от принятой дозы. В моче были выявлены только следовые количества неизмененного рилпивирина (менее 1 % от общей дозы).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира или рилпивирина. Данные по фармакокинетике у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечный клиренс вещества в неизмененном виде является второстепенным путем выведения долутегравира. Результаты исследования фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина [КК] менее 30 мл/мин) соответствовали результатам контрольной группы здоровых пациентов. Экспозиция долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени была снижена примерно на 40 %. Механизм данного снижения неизвестен. Фармакокинетика рилпивирина у пациентов с нарушением функции почек не изучалась.

Выведение рилпивирина почками незначительно. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности следует соблюдать осторожность при применении препарата Джулука, поскольку концентрация рилпивирина в плазме крови может повышаться вследствие изменения всасывания, распределения и/или метаболизма препарата на фоне нарушения функции почек. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности следует применять препарат Джулука в сочетании с сильным ингибитором CYP3A только в том случае, если польза применения превышает возможные риски. Применение препарата Джулука не изучалось у пациентов, находящихся на диализе. По причине высокого связывания долутегравира и рилпивирина с белками плазмы крови маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ может обеспечить выведение значимого количества этих действующих веществ (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Долутегравир и рилпивирин метаболизируются и выводятся главным образом печенью. 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс B по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Чайлд-Пью) и 8 взрослых здоровых добровольцев получали 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.

В исследовании рилпивирина, в котором сравнивали данные 8 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) и данные 8 соответствующих участников из группы контроля, а также данные 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 соответствующих участников из группы контроля, экспозиция после приема многократных доз рилпивирина была на 47 % выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести и на 5 % выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Однако нельзя исключать, что экспозиция фармакологически активного несвязанного рилпивирина значительно повышается у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести препарат Джулука следует применять с осторожностью. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) на фармакокинетику долутегравира или рилпивирина не изучалось, поэтому применение препарата Джулука у этих пациентов не рекомендуется.

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ результатов исследований с применением отдельных компонентов показал, что пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику долутегравира или рилпивирина.

Расовая принадлежность

Клинически важных фармакокинетических различий между долутегравиром или рилпивирином, связанных с расовой принадлежностью, не обнаружено.

Сопутствующая инфекция вирусом гепатита В или С

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что сопутствующая инфекция вирусом гепатита С не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию долутегравира или рилпивирина. Пациенты с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В и пациенты с инфекцией вирусом гепатита С, которым требовалась терапия в отношении гепатита С, были исключены из исследований двухкомпонентной терапии комбинацией долутегравира и рилпивирина.

Беременность и послеродовой период

Фармакокинетические данные относительно применения комбинации долутегравира и рилпивирина в период беременности отсутствуют. На основании ограниченных данных, полученных у небольшого количества женщин в исследовании IMPAACT P1026,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

принимавших долутегравир в дозе 50 мг один раз в сутки во 2-м триместре беременности, средние внутрииндивидуальные значения общих C_{max}, AUC_{24} и C_{24} долутегравира были, соответственно, на 26 %, 37 % и 51 % ниже по сравнению с таковыми в послеродовом периоде; в 3-м триместре беременности значения C_{max}, AUC_{24} и C_{min} были, соответственно, на 25 %, 29 % и 34 % ниже по сравнению с таковыми в послеродовом периоде (см. разделы 4.2, 4.4. и 4.6).

У женщин, получавших рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки во 2-м триместре беременности, средние внутрииндивидуальные значения общих C_{max}, AUC_{24} и C_{min} рилпивирина были, соответственно, на 21 %, 29 % и 35 % ниже по сравнению с таковыми в послеродовом периоде; в 3-м триместре беременности значения C_{max}, AUC_{24} и C_{min} были, соответственно, на 20 %, 31 % и 42 % ниже по сравнению с таковыми в послеродовом периоде (см. разделы 4.2, 4.4. и 4.6).

Дети

Ни препарат Джулука, ни комбинация монопрепаратов долутегравира и рилпивирина у детей не изучались. В связи с недостаточным количеством данных невозможно сформулировать рекомендации по дозированию для детей (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез и мутагенез

По результатам доклинических данных по применению долутегравира и рилпивирина, полученных в стандартных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении и генотоксичности, не были выявлены особые риски для человека. Долутегравир не оказывал канцерогенного воздействия на животных в ходе долгосрочных исследований. Рилпивирин приводил к увеличению частоты случаев гепатоцеллюлярных новообразований у мышей, данное воздействие может быть видоспецифичным.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях репродуктивной токсичности у животных было показано, что долутегравир проникает через плаценту.

Долутегравир не оказывал влияние на фертильность самцов или самок крыс при экспозиции, в 33 раза превышающей экспозицию в клинической практике при приеме в дозе 50 мг (на основании AUC).

Не было выявлено токсическое воздействие на организм самки или на внутриутробное развитие, а также тератогенное воздействие при пероральном введении долутегравира беременным крысам с экспозицией, в 38 раз превышающей экспозицию в клинической практике при приеме в дозе 50 мг (на основании AUC).

Не было выявлено токсическое воздействие на внутриутробное развитие, а также тератогенное воздействие при пероральном введении долутегравира беременным кроликам с экспозицией, составляющей 0,56 от экспозиции в клинической практике при приеме в дозе 50 мг (на основании AUC).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

В исследованиях рилпивирина на крысах и кроликах было продемонстрировано отсутствие тератогенного воздействия и признаков значимого токсического воздействия на эмбрион или плод, а также воздействия на репродуктивную функцию при экспозициях, в 15 и 70 раз соответственно превышающих экспозиции у человека при применении препарата в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

- Маннитол
- Целлюлоза микрокристаллическая
- Целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная [целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный]
- Повидон K29/32
- Повидон K30
- Карбоксиметилкрахмал натрия
- Натрия стеарил фумарат
- Натрия кроскармеллоза
- Лактозы моногидрат
- Полисорбат 20
- Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай II розовый 85F240164, содержащий:

- Поливиниловый спирт (частично гидролизованный)
- Титана диоксид
- Макрогол/Полиэтиленгликоль
- Тальк
- Краситель железа оксид желтый
- Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

Хранить препарат в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить флакон плотно закрытым. Не удалять влагопоглотитель.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток в непрозрачный белый флакон круглого сечения из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), закрытый термозапечатываемой пленкой с покрытием из полиэтилена и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. Каждый флакон содержит емкость с силикагелем (влагопоглотитель).

По одному флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство
«ВиивВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited
Адрес: 79 Нью Оксфорд стрит, Лондон, WC1A 1DG, Соединенное Королевство / 79 New Oxford Street, London, WC1A 1DG, United Kingdom

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1
Тел.: +7 495 777-89-00
Факс: +7 495 777-89-01
Жалобы на качество лекарственного препарата направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com
Сообщения о нежелательных реакциях направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000349)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02 сентября 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10082
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Общая характеристика лекарственного препарата Джулука доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.