

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЖУЛУКА
(JULUCA)

Склад:

діючі речовини: долутегравір, рилпівірин;

1 таблетка містить долутегравір натрію, еквівалентний 50 мг долутегравіру, та рилпівірин гідрохлориду, еквівалентний 25 мг рилпівірину;

допоміжні речовини: маніт (E421), магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, повідон (K29/32), натрію крохмальгліколят, натрію стеарилфумарат, лактоза моногідрат, натрію кроскармелоза, повідон (K30), полісорбат 20, силіконізована целюлоза мікрокристалічна; Opadry II Pink 85F240164: спирт полівініловий, титану діоксид (E171), поліетиленгліколь, тальк, заліза оксид жовтий (E172); заліза оксид червоний (E172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: Двоопукла овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, рожевого кольору, з маркуванням 'SV J3T' з однієї сторони.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекцій, комбінації. АТХкод J05AR21

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Долутегравір інгібує інтегразу ВІЛ шляхом зв'язування з активною ділянкою інтегрази та блокує етап перенесення ланцюга під час інтеграції ретровірусних дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), що є необхідним для циклу реплікації ВІЛ.

Рилпівірин є діарилпіримідиновим нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ-1. Діяльність рилпівірину опосередковується неконкурентним інгібуванням зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ-1. Рилпівірин не інгібує клітинні ДНК- полімерази α , β та γ .

Фармакодинамічні ефекти

Противірусна активність у клітинній культурі.

IC₅₀ долутегравіру проти різних лабораторних штамів з використанням мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК) становила 0,5 нМ і при використанні МТ-4 клітин він коливався від 0,7-2 нМ. Подібні IC₅₀s були виявлені для клінічних ізолятів без суттєвої різниці між підтипами; у панелі з 24 ізолятів ВІЛ-1, що містять підтипи А, В, С, D, E, F та G та групу O середнє значення

IC₅₀ було 0,2 нМ (діапазон 0,02-2,14). Середнє значення IC₅₀ для 3-х ізолятів ВІЛ-2 становило 0,18 нМ (діапазон 0,09- 0,61).

Рилпівірін показав активність проти лабораторних штамів ВІЛ-1 дикого типу у гостро інфікованій Т-клітинній лінії з медіаною IC₅₀ для ВІЛ-1 / ПІВ 0,73 нМ (0,27 нг / мл). Рилпівірін продемонстрував обмежену активність *in vitro* проти ВІЛ-2 при значенні IC₅₀ в діапазоні від 2,510 до 10,830 нМ.

Рилпівірін також продемонстрував протівірусну активність проти широкої панелі групи М (підгрупи А, В, С, D, F, G, H) первинних ізолятів з значеннями IC₅₀ в діапазоні від 0,07 до 1,01 нМ та проти первинних ізолятів групи О з значеннями EC₅₀ від 2,88 до 8,45 нМ.

Вплив сироватки і сироваткових білків людини.

У 100% людської сироватці відмічалася 75-тикратна зміна зв'язування долутегравіру з білками, IC₉₀ скоригована з урахуванням зв'язування білками була 0,064 мкг/ мл.

Зниження протівірусної активності рилпівіріну спостерігалось в присутності 1 мг / мл альфа-1-кислого глікопротеїну , 45 мг / мл альбуміну сироватки людини та 50% людської сироватки, зниження медіани IC₅₀ склало 1,8, 39,2 та 18,5 відповідно.

Резистентність

Резистентність *in vitro*

Серійний пасаж використовується для вивчення еволюції резистентності *in vitro*. Для долутегравіру, при використанні лабораторного штаму ВІЛ-1 ПІВ під час пасажу протягом 112 днів, виділені мутації з'являються повільно, із замінами в позиціях S153Y та F; ці мутації не були виділені у пацієнтів, які лікувались долутегравіром, під час клінічних досліджень. Використовуючи штам NL432, були виділені мутації гена інтегрази E92Q (кратність змін[K3] 3) та G193E (K3 3). Ці мутації були виділені у пацієнтів з попередньою резистентністю до ралтегравіру, яких потім лікували долутегравіром (входять у список вторинних мутацій долутегравіру). У подальших селекційних дослідженнях з використанням клінічних ізолятів підтипу В мутація R263K була помічена у всіх п'яти ізолятів (через 20 тижнів і пізніше). У підтипах С (n = 2) та А / G (n = 2) заміна інтегрази R263K була відмічена в одному ізоляті та G118R у двох ізолятах. Повідомлено про R263K у двох окремих пацієнтів з підтипом В та підтипом С у клінічній програмі III фази, які отримували антиретровірусну терапію і не отримували інгібітори інтегрази (INI), але без впливу на чутливість до долутегравіру *in vitro*. Мутація G118R знижує чутливість до долутегравіру в сайт-направлених мутантах (K3 10), але не виявлялася у пацієнтів, які отримували долутегравір у програмі Фази III.

Первинні мутації ралтегравіру/елвітегравіру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не впливають на чутливість до долутегравіру *in vitro* як окремі мутації. Коли мутації, що були кваліфіковані як вторинні, асоційовані з інгібітором інтегрази (для ралтегравіру/елвітегравіру), додавалися до цих первинних мутацій (за винятком у Q148) в експерименті з сайт-направленими мутантами, чутливість до долутегравіру залишається на рівні дикого типу або близькому до нього. У випадку з мутацією Q148 збільшення K3 долутегравіру розглядається як збільшення числа вторинних мутацій. Ефект мутацій на базі Q148 (H / R / K) також узгоджувався з пасажними експериментами *in vitro* з сайт-направленими мутантами. У серійному пасажі зі штамом на базі NL432 сайт-направлених мутантів N155H або E92Q, подальшої резистентності не спостерігалось (значення K3 не змінювалося, залишаючись близьким до 1). На протилежність до цього, пасаж з мутантами з мутацією Q148H (K3 1) приводив до різноманітних зв'язаних з ралтегравіром вторинних мутацій, що накопичувалися з наступним підвищенням FC до значень > 10.

Клінічно значиме значення фенотипу (K3 проти «дикого» типу вірусу) не визначалося; генотипічна резистентність була кращим прогностичним показником результату.

Рилпівірін-резистентні штами були виділені в клітинній культурі, починаючи з дикого типу ВІЛ-1 різного походження та підгруп, а також ННЗТ-стійкого ВІЛ-1 Найчастіше спостерігалось виникнення наступних амінокислотних замін: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C,

H221Y, F227C та M230I. Резистентність до рилпівіріну вважається наявною, коли КЗ при значенні EC50 перевищує біологічне порогове значення (БПЗ)аналізу.

Резистентність in vivo

Два суб'єкти серед сукупних SWORD-1 (201636) та SWORD-2 (201637) досліджень з кожної групи лікування мали підтверджену вірусологічну невдачу, що призводило до дострокового припинення участі в дослідженні в будь-який час до 48 тижня. У одного суб'єкта з виявленими проблемами прихильності до лікування, який отримував долутегравір плюс рилпівірін, спостерігалась резистентність до ННІЗТ, асоційована зі змішаною заміною K101K/E без зменшення чутливості до рилпівіріну (КЗ = 1,2). Резистентність інтегрази не спостерігалась. Вірусне навантаження у цього пацієнта склало 1059771 копій / мл під час візиту з підозрою на дострокове припинення участі в дослідженні та становило <50 копій / мл під час візиту, коли участь була припинена. Не було виявлено жодних змін, пов'язаних із резистентністю, для інших трьох пацієнтів, які зазнали підтверджену вірусологічну невдачу.

У пацієнтів, які раніше не лікувались, отримувалих долутегравір+2 НІЗТ у фазі ІІв та фазі ІІІ, не спостерігалось розвитку резистентності до класу інгібіторів інтегрази або до класу НІЗТ (n = 876, період спостереження 48-96 тижнів).

У пацієнтів з попередньою невдалою терапією, але які не лікувались інгібіторами інтегрази (дослідження SAILING), мутації інгібіторів інтегрази спостерігались у 4/354 пацієнтів (спостереження 48 тижнів), які приймали долутегравір, який був призначений у поєднанні з обраною дослідниками базовою схемою лікування (СЛ). З цих чотирьох, двоє суб'єктів мали унікальне заміщення інтегрази R263K, максимальна КЗ становила 1,93; у одного суб'єкта була поліморфна мутація інтегрази V151V / I, максимальна КЗ - 0,92; один суб'єкт мав попередні мутації інтегрази, а також було зроблено висновок, що він має досвід використання інгібіторів інтегрази або інфікований стійким до інгібіторів інтегрази вірусом. Були виділені також мутації R263K in vitro (див. вище).

З досліджень фази ІІІ рилпівіріну на 48-ий тиждень проводився сукупний аналіз резистентності на попередньо не отримувалих терапію пацієнтах, 62 (з загальної кількості 72) вірусологічних невдач в групі рилпівіріну мали дані про резистентність на базовому рівні і під час невдачі. У цьому аналізі асоційовані з резистентністю мутації (АРМ), які пов'язані з резистентністю до ННІЗТ, що розвиваються щонайменше в 2 вірусологічних невдачах рилпівіріну, були наступними: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y, та F227C. У цих випробуваннях присутність мутацій V90I і V189I на базовому рівні не впливала на відповідь. Мутація E138K виникала найчастіше під час лікування рилпівіріном, зазвичай в комбінації з заміною M184I. В ході аналізу на 48-ий тиждень, 31 з 62 вірусологічних невдач рилпівіріну мали супутні ННІЗТ та НІЗТІ АРМ; 17 з цих 31 мали комбінацію з E138K та M184I. Найбільш поширені мутації були аналогічними під час аналізів на 48-ий та 96-ий тижні. З 48-го по 96-ий тиждень аналізу, 24 (3,5%) та 14 (2,1%) додаткових вірусологічних невдач виникли у групі рилпівіріну та ефавірензу відповідно.

Перехресна резистентність

Сайт-направлений ІНІ (інгібітор інтегрази) мутований вірус

Була визначена активність долутегравіру проти панелі 60 ІНІ - резистентних сайт-направлених мutowаних вірусів НІV-1 (28 з одиночною мутацією і 32 з 2-ма або більше мутаціями). Одинарні ІНІ-резистентні мутації T66K, I151L та S153Y призвели до більш ніж 2-кратного зниження чутливості до долутегравіру (діапазонвід 2,3-кратного до 3,6. кратного від референтного значення). Комбінації багаторазових заміні T66K / L74M, E92Q / N155H, G140C / Q148R, G140S / Q148H, R або K, Q148R / N155H, T97A / G140S / Q148 та заміни E138/G140/Q148

продемонстрували більш ніж 2-кратне зниження чутливості до долутегравіру (діапазон від 2,5-кратного до 21-кратного від референтного значення

Сайт-направлений ННІЗТ мутований вірус

У панелі 67 рекомбінантних лабораторних штамів ВІЛ-1 з однією заміною амінокислоти при позиціях ЗТ, асоційованих з ННІЗТ резистентністю, включно з К103N і Y181C, які найбільш часто зустрічаються, рилпівірин показав антивірусну активність (КЗ <БПЗ) проти 64 (96%) з цих штамів. Одинарні заміни амінокислоти, пов'язані з втратою чутливості до рилпівірину, були наступними: К101P, Y181I та Y181V. Заміна К103N не зменшує чутливість до рилпівірину сама по собі, а у комбінації зL100I призводить до 7-кратного пониження чутливості до рилпівірину.

З огляду на всі доступні дані in vitro та in vivo, наступні амінокислотні заміни, у разі присутності на початку, швидше за все впливають на активність рилпівірину: К101E, К101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I or M230L.

Рекомбінантні клінічні ізоляти

Було проаналізовано сімсот п'ять резистентних до ралтегравіру ізолятів, взятих у пацієнтів, приймачих ралтегравір, на предмет чутливості до долутегравіру. Долутегравір мав <10 КЗ у 94% з 705 клінічних ізолятів.

Рилпівірин зберігає чутливість (КЗ <БПЗ) у 62% з 4786 ВІЛ-1 рекомбінантних клінічних ізолятів, резистентних до ефавірензу та/або невірапіну.

Раніше неліковані інфіковані ВІЛ-1 дорослі пацієнти

На 96-ому тижні проведені сукупні аналізи вірусологічних невдач із вихідним вірусним навантаженням <100000 копій/мл та стійкістю до рилпівірину (n = 5): пацієнти мали перехресну резистентність до ефавірензу (n = 3), етравірину (n = 4) та невірапіну (n = 1).

Вплив на електрокардіограму

Ефект рилпівірину в рекомендованій дозі 25 мг один раз на день на інтервал QTcF оцінювали у рандомізованому, плацебо та активно (моксифлоксацин 400 мг один раз на добу) контрольованому перехресному дослідженні у 60 здорових дорослих з 13 вимірами протягом 24 годин у спокійному стані. Рилпівірин у рекомендованій дозі 25 мг один раз на день не пов'язаний з клінічно значимим впливом на QTc.

Коли у здорових дорослих були вивчені більш високі незареєстровані дози рилпівірину 75 мг один раз на добу та 300 мг один раз на добу, максимальна середня скоректована в часі (95% верхня довірча межа) відмінність інтервалу QTcF від плацебо після базової корекції становила 10,7 (15,3) та 23,3 (28,4) мс, відповідно. У стаціонарному стані введення рилпівірину 75 мг один раз на добу та 300 мг один раз на добу призводило до того, що середнє значення Smax приблизно в 2,6 рази та 6,7 разів вище, ніж середнє стаціонарне значення Smax, яке спостерігалось при рекомендованій дозі 25 мг один раз на добу рилпівірину (див. розділ «Особливості застосування»)

Не були відмічені релевантні ефекти на інтервал QTc при застосуванні долутегравіру у дозі, що перевищує клінічну приблизно в три рази.

Клінічна ефективність і безпека

Ефективність та безпеку переходу від антиретровірусної схеми (що містить 2 НІЗТ плюс або ІНІ, або ННІЗТ, або ІП) до подвійної схеми долутегравіру 50 мг та рилпівірину 25 мг оцінювали у 2 однакових 48-тижневих рандомізованих, відкритих, багаточентрових, з паралельними групами досліджень порівняння ефективності SWORD-1 (201636) та SWORD-2 (201637). Суб'єкти залучалися до дослідження, якщо вони були на першому або другому антиретровірусному режимі та у яких не було вірусологічної невдачі, не було підозри або відомої резистентності до будь-якого антиретровірусного препарату та мали стабільну вірусологічну супресію (РНК ВІЛ-1

<50 копій/мл) протягом щонайменше 6 місяців перед скринінгом. Суб'єкти були рандомізовані 1:1, щоб продовжити приймати діючий антиретровірусний режим (ДАР) або перейти на режим лікування з двома лікарськими засобами долутеґравір плюс рилпівірін, призначені один раз на добу. Основною кінцевою точкою ефективності для досліджень SWORD була частка суб'єктів з РНК HIV-1 у плазмі крові <50 копій/мл на тиждень 48 (алгоритм «Snapshot» для популяції ITT-E).

Початкові дані були подібними між групами з середнім віком осіб 43 роки (28%, 50 років або старше; 3%, 65 років і старше), 22% жінок, 20 % небілих і 77% - CDC клас А Медіана CD + клітин становила близько 600 клітин на мм³, причому 11% мали кількість клітин CD4 + менше 350 клітин на мм³. Сукупно 54%, 26% та 20% суб'єктів отримували ННІЗТ, ІІ або ІІІ (відповідно) як третій лікарський засіб перед рандомізацією.

Сукупний первинний аналіз показав, що долутеґравір плюс рилпівірін не поступається ДАР, причому 95% суб'єктів у обох групах досягають первинної кінцевої точки <50 копій/мл плазми РНК ВІЛ-1 на 48-ий тиждень на основі алгоритму «Snapshot» (табл. 1).

Первинна кінцева точка та інші результати (включаючи результати за ключовими базовими коваріатами) для сукупних даних досліджень SWORD-1 та SWORD-2 показані в таблиці 1.

Таблиця 1: Вірусологічні результати рандомізованого лікування на 48-му тижні (алгоритм «Snapshot»)

	SWORD-1 and SWORD-2 об'єднані	
	Дані ***	
	DTG+RPV	ДАР
	N=513	N=511
	n (%)	n (%)
РНК ВІЛ-1 <50 копій / мл	486 (95%)	485 (95%)
Різниця в лікуванні *	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Відсутність вірусологічної відповіді **	3 (<1%)	6 (1%)
Причини		
Дані ≥50 копій / мл	0	2 (<1%)
Припинено через недостатню ефективність	2 (<1%)	2 (<1%)
Припинено через інші причини при ≥50 копій / мл	1 (<1%)	1 (<1%)
Зміни у АРТ	0	1 (<1%)
Немає вірусологічних даних на 48-му тижні	24 (5%)	20 (4%)
Причини		
Припинення вивчення препарату через небажане явище або смерть	17 (3%)	3 (<1%)
Припинено вивчення препарату з інших причин	7 (1%)	16 (3%)
Відсутні дані під час закінчення дослідження	0	1 (<1%)
ВІЛ-1 РНК <50 копій/мл у відповідності до базових коваріат		
	n/N (%)	n/N (%)
Базовий рівень CD4 + (клітини/мм³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Базовий рівень третього лікувального агента		
ІІІ	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
ННІЗТ	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
ІІ	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Стать		
Чоловіча	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)

Жіноча	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Раса		
біла	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
афро-американці/люди з африканським походженням/інші	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Вік (років)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* Скориговано для базових факторів стратифікації та оцінюється з використанням межі не нижче -8%.		

** Неменша ефективність долутегравіру плюс рилпівіріну до БАТ у співвідношенні суб'єктів, класифікованих як такі, що не мали вірусологічну відповідь, була показана з використанням межі у 4%

Скоригована різниця (95% ДІ) -0,6 (-1,7, 0,6).

*** Результати об'єднаного аналізу співпадають з даними окремих досліджень, для яких відмінності в пропорціях, що відповідають первинній кінцевій точці <50 копій/мл РНК плазми ВІЛ-1 на тиждень 48 (на основі алгоритму «Snapshot») для долутегравіру + рилпівіріну порівняно з ДАР були -0,6 (95% ДІ: -4,3; 3,0) для SWORD-1 і 0,2 (95% ДІ -3,9; 4,2) для SWORD-2 з межею не нижче -10%

N = кількість суб'єктів у кожній групі лікування

CAR/ДАР = діючий антиретровірусний режим; DTG+RPV= долутегравір плюс рилпівірин;

ІНІ = інгібітор інтегрази; ННІЗТ = Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази;

ІІ = інгібітор протеази

Ефект на кістки

У дослідженні DEXA середня мінеральна щільність кісткової тканини (ЩКТ) збільшилася від початкової до 48-го тижня у суб'єктів, які перейшли на долутегравір плюс рилпівірин (1,34% усього стегна та 1,46% поперекового відділу хребта) у порівнянні з тими, хто продовжував лікування з антиретровірусною схемою, що містить TDF (0,05% усього стегна та 0,15% поперекового відділу хребта). Будь-який корисний вплив на частоту переломів не вивчався.

Вагітність

Немає даних щодо ефективності та безпеки для комбінації долутегравіру та рилпівіріну під час вагітності. Рилпівірин у поєднанні з базовим курсом лікування оцінювали у клінічному дослідженні 19 вагітних жінок під час другого та третього триместру та після пологів. Фармакокінетичні дані показують, що загальна експозиція (AUC) рилпівіріну в складі антиретровірусного режиму була приблизно на 30% нижчою під час вагітності порівняно з післяпологовим періодом (6-12 тижнів). З 12 жінок, які завершили дослідження, в кінці дослідження 10 мали вірусологічну супресію; в інших 2 жінок збільшення вірусного навантаження спостерігалось після пологів, для 1 жінки- через підозрювану субоптимальну прихильність. У всіх 10 немовлят, народжених матерями, які завершили участь у дослідженні і для яких був уточнений ВІЛ-статус, передача ВІЛ від матері до дитини не відбулася. Нових результатів щодо безпечності в порівнянні з відомим профілем безпеки рилпівіріну у ВІЛ-інфікованих дорослих не було отримано.

За обмеженими даними від невеликої кількості жінок, які одержували долутегравір у дозі 50 мг один раз на добу у комбінації з базовим режимом лікування, загальна експозиція (AUC) долутегравіру була нижчою на 37% у другому триместрі вагітності та на 29% менше в третьому триместрі вагітності у порівнянні з післяпологовим періодом (6-12 тижнів). З 29 жінок, які завершили дослідження, наприкінці дослідження у 27 відбулася вірусологічна супресія. Не було ідентифіковано жодної передачі від матері до дитини. Було підтверджено відсутність інфекції у

24 немовлят, 5 залишилися невизначеними через неповне тестування. (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакокінетичні властивості»).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання представити результати досліджень щодо препарату в одній або кількох підгрупах дітей при лікуванні ВІЛ-інфекції.

Фармакокінетика

Джулука є біоеквівалентною до таблетки 50 мг долутегравіру та таблетки рилпівіріну 25 мг, що приймаються разом з їжею.

Фармакокінетика долутегравіру подібна між здоровими та ВІЛ-інфікованими суб'єктами. ФК мінливість долутегравіру є низькою до помірної. У дослідженнях фази I у здорових осіб між суб'єктами CVb% для AUC та Cmax від 20 до 40% та Ct від 30 до 65%. Між суб'єктами ФК мінливість долутегравіру була вищою у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у здорових людей. Індивідуальна варіативність (CVw%) нижча, ніж варіативність між суб'єктами.

Фармакокінетичні властивості рилпівіріну оцінювали у дорослих здорових людей та у дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, без попереднього лікування. Системна експозиція рилпівіріну була, як правило, нижчою у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у здорових людей.

Абсорбція

Долутегравір швидко всмоктується після перорального застосування, при медіані Tmax 2 - 3 години після прийняття препарату у таблетках згідно лікарської форми. Після перорального застосування максимальна концентрація рилпівіріну у плазмі крові, як правило, досягається протягом 4-5 годин.

Джулуку слід приймати разом з їжею, щоб отримати оптимальне всмоктування рилпівіріну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Коли Джулука приймається з їжею, абсорбція як долутегравіру, так і рилпівіріну, збільшується. Харчування з помірним та високим вмістом жиру збільшувало AUC (0-∞) долутегравіру приблизно на 87% і Cmax приблизно на 75%. AUC (0-∞) рилпівіріну збільшувалася на 57% і 72%, а Cmax - на 89% і 117%, при вживанні їжі середньої та високої жирності відповідно у порівнянні з пісною їжею. Застосування Джулуки натщесерце або тільки з багатобілковими напоями може призвести до зниження концентрації рилпівіріну в плазмі крові, що може потенційно знизити терапевтичний ефект Джулуки.

Абсолютна біодоступність долутегравіру або рилпівіріну не була встановлена.

Розподіл

Долутегравір має високий зв'язок (> 99%) з білками плазми людини на основі даних in vitro. Удаваний об'єм розподілу становить від 17 до 20 л у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, виходячи з популяційного фармакокінетичного аналізу. Зв'язування долутегравіру з білками плазми не залежить від концентрації долутегравіру. Відношення пов'язаною з ліками радіоактивності між цільною кров'ю та плазмою у середньому становило від 0,411 до 0,535, що вказує на мінімальний взаємозв'язок радіоактивності з компонентами клітин крові. Незв'язана фракція долутегравіру у плазмі підвищується при низьких рівнях сироваткового альбуміну (<35 г / л), як це спостерігається у осіб з помірним порушенням печінки.

Долутегравір присутній у спинномозковій рідині. У 13 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, у стаціонарному стані при режимі лікування долутегравіром з абакавіром/ламівудином, концентрація долутегравіру в спинномозковій рідині становила в середньому 18 нг/мл (порівняно з незв'язаною концентрацією в плазмі і вище IC50).

Долутеґравір присутній у жіночих та чоловічих статевих органах. АUC у шийці матки, тканині шийки матки та тканині вагіни становила 6-10% від АUC у плазмі у стабільному стані. АUC становила 7% у спермі і 17% в ректальній тканині відповідно до АUC у плазмі у стабільному стані.

Рилпівірін приблизно на 99,7% зв'язується з білками плазми *in vitro*, в першу чергу з альбуміном. Розподіл рилпівіріну в інших рідинах, відмінних від плазми (наприклад, цереброспинальній рідині, секреті генітальних шляхів), не був оцінений у людей.

Біотрансформація

Долутеґравір перш за все метаболізується шляхом глюкуронізації через UGT1A1 з незначною участю CYP3A. Долутеґравір є переважною циркулюючою сполукою в плазмі; виведення через нирки незміненої активної речовини є низьким (<1% від дози). 53% загальної пероральної дози виділяються без змін у фекаліях. Невідомо, чи все або частина цього пов'язана з неабсорбованою діючою речовиною або з екскрецією з жовчю кон'югату глюкуронідату, який може бути змінений до утворення вихідної сполуки в просвіті кишечника. 32% загальної пероральної дози виділяються з сечею, переважно у вигляді ефіру глюкуроніду долутеґравіру (18,9% від загальної дози), метаболіту N-деалкилювання (3,6% від загальної дози) та метаболіту, утвореного окисленням у бензиловий вуглець (3,0% від загальної дози).

Дослідження *in vitro* свідчать про те, що рилпівірін перш за все зазнає окислювальний метаболізм, опосередкований системою CYP3A.

Взаємодія з ліками

In vitro, долутеґравір не проявив прямого або слабкого інгібування (IC₅₀ > 50 мкМ) ферментів цитохрому P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, урідиндифосфат глюкуронозилтрансферази (UGT) 1A1 або UGT2B7, або транспортерів Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 або MRP4. *In vitro*, долутеґравір не індукував CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4. Виходячи з цих даних, не слід очікувати, що долутеґравір вплине на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами основних ферментів або транспортерів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

In vitro, долутеґравір не був субстратом людського OATP 1B1, OATP 1B3 або OCT 1.

Виведення

Долутеґравір має термін напіввиведення ~ 14 годин. Удаване пероральне виведення (CL/F) становить приблизно 1л/год у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на основі фармакокінетичного аналізу популяції.

Термін напіввиведення рилпівіріну становить приблизно 45 годин. Після одноразового перорального прийому ¹⁴C-рилпівіріну в середньому 85% та 6,1% радіоактивності можна було отримати з фекаліями та сечею, відповідно. У фекаліях кількість незміненого рилпівіріну в середньому становила 25% від введеної дози. Лише слідова кількість незміненого рилпівіріну (<1% дози) проявилась у сечі.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Ні Джулука, ні комбінація долутеґравіру та рилпівіріну як окремих препаратів не вивчалися у дітей. Рекомендації щодо дозування для дітей не можуть надаватись через недостатність даних (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика долутеґравіру у 10 підлітків, інфікованих ВІЛ-1 (віком від 12 до 18 років і вагою > 40 кг), що раніше отримували АРТ, показала, що при застосуванні долутеґравіру 50 мг

один раз на добу при пероральному вживанні спостерігається експозиція долутегравіру співставно з такою, що спостерігається у дорослих, які отримували долутегравір 50 мг перорально один раз на день. Фармакокінетику оцінювали у 11 дітей віком від 6 до 12 років, і у результаті у пацієнтів з вагою не менше 20 кг при прийомі 25 мг один раз на день та у пацієнтів з вагою щонайменше 30 кг при прийомі 35 мг один раз на добу експозиція долутегравіру була співставна з дорослими.

Фармакокінетика рилпівіріну у 36 пацієнтів-підлітків, які раніше не проходили терапію, інфікованих ВІЛ-1 (12 - 18 років), які отримували рилпівірін 25 мг один раз на добу, була співставна з дорослими, що не отримували лікування, інфікованими ВІЛ-1, які отримували рилпівірін по 25 мг один раз на добу. Не спостерігалось жодного впливу ваги тіла на фармакокінетику рилпівіріну у дітей у дослідженні C213 (від 33 до 93 кг), подібно до того, що спостерігалось у дорослих.

Пацієнти літнього віку.

Популяційний фармакокінетичний аналіз із використанням даних у дорослих, інфікованих ВІЛ-1, показав, що немає клінічно значущого впливу віку на експозицію долутегравіру або рилпівіріну. Фармакокінетичні дані у пацієнтів старше 65 років дуже обмежені.

Порушення функції нирок.

Нирковий кліренс незміненої активної речовини є незначним шляхом елімінації долутегравіру. Дослідження фармакокінетики долутегравіру проводили у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (CL_{cr} <30 мл/хв) та відповідним контролем у здорових. Експозиція долутегравіру була знижена приблизно на 40% у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок. Механізм цього пониження невідомий. Фармакокінетика рилпівіріну не вивчалась у хворих з нирковою недостатністю.

Елімінація рилпівіріна через нирки незначна. Не потрібна корекція дози для пацієнтів з легким або середнім порушенням функції нирок. Пацієнтам з важкими порушеннями функції нирок або кінцевою стадією ниркової недостатності, Джулуку слід застосовувати з обережністю, оскільки концентрація в плазмі крові рилпівіріну може бути збільшена внаслідок зміни поглинання, розподілу та/або метаболізму лікарського засобу внаслідок дисфункції нирок. У пацієнтів з важкою нирковою недостатністю або кінцевою стадією ниркової хвороби, комбінацію Джулука з сильним інгібітором СУР3А слід застосовувати лише тоді, коли користь перевищує ризик. Застосування препарату не вивчалось у хворих на діалізі. Оскільки долутегравір і рилпівірін сильно зв'язуються з білками плазми, навряд чи вони будуть значно видалені шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність.

Долутегравір та рилпівірін переважно метаболізуються та видаляються печінкою. Одиночну дозу 50 мг долутегравіру вводили 8 пацієнтам з помірним порушенням печінки (В за класифікацією Чайлда — П'ю) та 8 здоровим дорослим. Незважаючи на те, що загальна концентрація долутегравіру у плазмі була подібною, у суб'єктів з помірним порушенням печінки в порівнянні з здоровими людьми спостерігалось в 1,5-2 рази збільшення незв'язаної фракції долутегравіру.

У дослідженні рилпівіріну, де порівнювали 8 пацієнтів з легким порушенням печінки (клас А за класифікацією Чайлда — П'ю) до 8 відповідних здорових та 8 пацієнтів з помірним порушенням печінки (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) до 8 відповідних здорових, експозиція доз рилпівіріну становила на 47 % вище у пацієнтів з легкою печінковою недостатністю та на 5% вище у пацієнтів з помірними порушеннями печінки. Проте не можна виключити, що фармакологічно активна, незв'язана, експозиція рилпівіріну значно підвищується при помірній печінковій недостатності.

Для пацієнтів з легким та середнім пошкодженням печінки не потрібно змінювати дозування (клас А або В у класифікації Чайлда— П'ю). Джулуку слід застосовувати з обережністю у

пацієнтів з помірними порушеннями печінки. Вплив важкого порушення функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) щодо фармакокінетики долутегравіру або рилпівіріну не вивчений, тому Джулука не рекомендується для застосування даними пацієнтами.

Стать.

Фармакокінетичний аналіз популяції у дослідженнях з окремими компонентами показав, що стать не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику долутегравіру або рилпівіріну.

Раса.

Ніяких клінічно важливих фармакокінетичних розбіжностей долутегравіру або рилпівіріну залежно від раси не було виявлено.

Супутнє інфікування вірусом гепатиту В або С.

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що супутнє інфікування вірусом гепатиту С не мало клінічно значущих ефектів на експозицію долутегравіру або рилпівіріну. Суб'єкти, інфіковані вірусом гепатиту В або гепатиту С, які потребують терапії проти вірусу гепатиту С, були виключені з досліджень з подвійною комбінацією долутегравіру та рилпівіріну.

Вагітність та післяпологовий період.

Немає даних щодо фармакокінетики для комбінації долутегравіру та рилпівіріну під час вагітності. У обмежених даних у дослідженні IMPAACT P1026 з невеликою кількістю жінок, які отримували долутегравір 50 мг один раз на добу протягом 2-го триместру вагітності, середні внутрішньоіндивідуальні значення загальної експозиції долутегравіру C_{max} , AUC_{24h} або C_{24h} були відповідно на 26%, 37% та на 51% менше в порівнянні з післяпологовим періодом; протягом 3-го триместру вагітності значення C_{max} , AUC_{24h} та C_{min} були, відповідно, на 25%, 29% та 34% нижче, ніж після пологів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У жінок, які отримували рилпівірін 25 мг один раз на день протягом 2-го триместру вагітності, середні внутрішньоіндивідуальні значення загальної експозиції рилпівіріну C_{max} , AUC_{24h} and C_{min} були, відповідно, на 21, 29 та 35% нижче, ніж у післяпологовому періоді; протягом 3-го триместру вагітності значення C_{max} , AUC_{24h} and C_{min} були, відповідно, на 20%, 31% та 42% нижче, ніж після пологів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Джулука призначається для лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1) у дорослих при умові вірусологічної супресії (РНК ВІЛ-1 <50 копій / мл) за стабільною антиретровірусною схемою протягом щонайменше шести місяців без історії вірусологічної невдачі та за відсутності відомої або підозрюваної резистентності до будь-якого ННІЗТ (ненуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази) або ІНІ (інгібітора інтегрази) (див. розділ «Фармакодинаміка»)

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-яких допоміжних речовин.

Однотимчасне застосування з наступними лікарськими засобами:

- Дофетилід;
- Карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн
- рифампіцин, рифапентін;
- інгібітори «протонної помпи», такі як омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;
- системний дексаметазон, за винятком однократного прийому дози;
- Звіробій звичайний

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Джулука призначена для використання як повноцінний курс лікування інфекції ВІЛ-1 та не повинна прийматись разом з іншими антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції. Тому інформація щодо взаємодії з іншими антиретровірусними лікарськими засобами не надана. Джулука містить долутегравір та рилпівірин, тому будь-які взаємодії, ідентифіковані з цими діючими речовинами, є релевантними для Джулуки. Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику долутегравіру та рилпівірину

Долутегравір виводиться переважно через метаболізм за участю уридиндифосфат гліукуронозилтрансферази (UGT)1A1. Долутегравір також є субстратом UGT1A3, UGT1A9, цитохрому P450 (CYP)3A4, P-глікопротеїну (P-gp) та протеїн резистентності раку молочної залози (BCRP); тому лікарські засоби, які індукують ці ферменти, можуть знизити концентрацію долутегравіру в плазмі і зменшити терапевтичний ефект долутегравіру (див. табл. 2). Спільне введення Джулуки та інших лікарських засобів, які інгібують ці ферменти, може збільшити концентрацію долутегравіру в плазмі (див. табл. 2).

Всмоктування долутегравіру зменшується деякими антацидними лікарськими засобами (див. табл. 2).

Рилпівірин перш за все метаболізується ферментом CYP3A. Лікарські засоби, які індукують або інгібують CYP3A, можуть, таким чином, впливати на кліренс рилпівірину (див.розділ «Фармакокінетичні властивості»). Одночасне застосування Джулуки з лікарськими засобами, що індукують CYP3A, може призвести до зниження концентрації рилпівірину в плазмі крові, що може знизити терапевтичний ефект Джулуки (див. табл. 2). Одночасне застосування Джулуки з лікарськими засобами, що інгібують CYP3A, може призвести до підвищення концентрації рилпівірину в плазмі крові (див. табл. 2).

Одночасне застосування Джулуки з лікарськими засобами, які підвищують рН шлунка, може призвести до зниження концентрації рилпівірину в плазмі крові, що може потенційно знизити терапевтичний ефект Джулуки.

Вплив долутегравіру та рилпівірину на фармакокінетику інших лікарських засобів.

На підставі даних *in vivo* та/або *in vitro*, долутегравір, як очікується, не вплине на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами будь-якого основного ферменту або транспортера, такого як CYP3A4, CYP2C9 та P-gp (для отримання додаткової інформації див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

In vitro, долутегравір інгібує нирковий транспортер органічних катіонів 2 (OCT2) та транспортер екструзії лікарських засобів та токсинів 1 (MATE1). У пацієнтів спостерігалось зменшення кліренсу креатиніну на 10- 14% (секреторна фракція залежить від транспортерів OCT2 та MATE-1). *In vivo*, долутегравір може збільшувати концентрацію лікарських засобів у плазмі, в яких екскреція залежить від OCT2 або MATE-1 (наприклад, дофетилід, метформін) (див. таблицю 2 та розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

In vitro долутегравір інгібує транспортери ниркового захвату, транспортери органічних аніонів (OAT) 1 і OAT3. Основуючись на відсутності впливу на фармакокінетику *in vivo* субстрату OAT тенофовіру, інгібування *in vivo* OAT1 малоімовірно. Інгібіція OAT3 *in vivo* не вивчена. Долутегравір може збільшувати концентрацію лікарських засобів у плазмі, в яких екскреція залежить від OAT3.

Рилпівірин у дозі 25 мг один раз на добу, ймовірно, не матиме клінічно значимого впливу на концентрацію лікарських засобів, що метаболізуються ферментами CYP.

Рилпівірин інгібує P-gp *in vitro* (IC₅₀ становить 9,2 мкМ). У клінічному дослідженні рилпівірин суттєво не впливав на фармакокінетику дигоксину. Однак не можна повністю виключити, що

рилпівірин може збільшувати експозицію інших лікарських засобів, що транспортуються за допомогою Р-гр, які більш чутливі до інгібіції кишкового Р-гр, наприклад - дабігатран етексилат. Рилпівірин є інгібітором *in vitro* транспортера МАТЕ-2К з $IC_{50} < 2,7$ нМ. Клінічні наслідки цього прояву в даний час невідомі.

Таблиця взаємодії

Вибрані встановлені та теоретичні взаємодії між долутегравіром, рилпівірином та спільним введенням лікарських засобів вказані в таблиці 2. (збільшення позначається як "↑", зменшення як "↓", ніяких змін як "↔", площа під кривою концентрація-час як "AUC", максимальна концентрація, що спостерігається, як "C_{max}", концентрація в кінці інтервалу дозування, як "C_τ").

Таблиця 2: Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Медицинські засоби за терапевтичними областями	Взаємодія Геометрична середня зміна (%)	Рекомендації щодо спільного застосування
Противірусні діючі речовини		
Тенофовіру дизопроксил/ Долутегравір ¹	Долутегравір ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Коригування дози не потрібно.
Тенофовіру дизопроксил/ Рилпівірин ^{1,2}	Тенофовір ↔ Рилпівірин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Тенофовір ↔ AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Тенофовіру алафенамід/ Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Тенофовіру алафенамід/ Рилпівірин ¹	Рилпівірин ↔	
Ламівудин/ Долутегравір	Долутегравір ↔	Коригування дози не потрібно.
Ламівудин / Рилпівірин	Рилпівірин ↔ (Не вивчено)	
Ентекавір/ Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.

Ентекавір/ Рилпівірин	Рилпівірин ↔ (Не вивчено)	
Боцепревір/ Долутегравір ¹	Долутегравір ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 8%	Коригування дози не потрібно.
Боцепревір/ Рилпівірин	Боцепревір ↔ Рилпівірин ↑ (Не вивчено, інгібіція ферменту CYP3A).	
Даклатасвір/ Долутегравір ¹	Долутегравір ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45%	Коригування дози не потрібно.
Даклатасвір/ Рилпівірин	Даклатасвір ↔ Рилпівірин ↔	
Симепревір/ Долутегравір	Долутегравір ↔	Коригування дози не потрібно.
Симепревір/ Рилпівірин	Рилпівірин ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Сімепревір ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
Софосбувір/ Долутегравір ¹	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Софосбувір/ Рилпівірин	Рилпівірин ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Софосбувір ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% Софосбувір метаболіт GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	
Ледипасвір/ Софосбувір/ Долутегравір ¹	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.

Ледипасвір / Софосбувір / Рилпівірин	Рилпівірин ↔ AUC ↓ 5% C _{min} ↓ 7% C _{max} ↓ 3% Ледипасвір ↔ AUC ↑ 2% C _{min} ↑ 2% C _{max} ↑ 1% Софосбувір ↔ AUC ↑ 5 C _{max} ↓ 4% Софосбувір метаболіт GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C _{min} ↑ 10% C _{max} ↑ 8%	
Софосбувір/ Велпатасвір/ Долутегравір ¹ Софосбувір/ Велпатасвір/ Рилпівірин	Долутегравір ↔ (Не вивчено) Рилпівірин ↔ AUC ↔ c _{min} ↔ c _{max} ↔ Софосбувір ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Софосбувір метаболіт GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Велпатасвір ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	Коригування дози не потрібно.
Рибавірин/ Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Рибавірин/Рилпівірин	Рилпівірин ↔ (Не вивчено)	
Інші активні речовини		
<i>Антиаритмічні препарати</i>		
Дофетілід / Долутегравір	Дофетілід ↑ Не вивчено. Потенційний ріст через інгібіцію транспортера OCT2.	Одночасне застосування долутегравіру та дофетілїду протипоказане через потенційно небезпечну для життя токсичність, викликану високою концентрацією дофетілїду (див.

Дигоксин / Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Дигоксин / Рилпівірин ¹	Рилпівірин ↔ Дигоксин AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Антиконвульсанти</i>		
Карбамазепін / Долутегравір ¹	Долутегравір ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Індуктори метаболізму можуть суттєво знижувати концентрацію долутегравіру / рилпівірину в плазмі, що призводить до втрати терапевтичного ефекту. Протипоказання для спільного застосування Джулуки з цими індукторами метаболізму (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Карбамазепін / Рилпівірин	Рилпівірин ↓ Не вивчено. Очікуються значні зниження концентрації рилпівірину в плазмі (індукція ферментів CYP3A).	
Оскарбазепін Фенітоїн Фенобарбітал / Долутегравір	Долутегравір ↓ Не вивчено. Очікуване зниження внаслідок індукції ферментів UGT1A1 та CYP3A передбачає аналогічне зменшення концентрації, що спостерігається з карбамазепіном.	Індуктори метаболізму можуть суттєво знижувати концентрацію долутегравіру / рилпівірину в плазмі, що призводить до втрати терапевтичного ефекту. Протипоказане одночасне застосування Джулуки з цими індукторами метаболізму (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Оскарбазепін Фенітоїн Фенобарбітал / Рилпівірин	Рилпівірин ↓ Не вивчено. Очікується значне зменшення концентрації в плазмі (індукція ферментів CYP3A).	
<i>Азольні фунгіциди</i>		
Кетоконазол / Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.

Кетоконазол / Рилпівірин ^{1,2}	Рилпівірин AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (інгібування ферментів CYP3A). Кетоконазол AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (індукція CYP3A через високу дозу рилпівірину в дослідженні).	
Флуконазол Ітраконазол Ісавуконазол Позаконазол Воріконазол/ Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Флуконазол Ітраконазол Ісавуконазол Позаконазол Воріконазол/ Рилпівірин	Рилпівірин ↑ Не вивчено. Може викликати збільшення концентрації рилпівірину в плазмі крові (Інгібування ферменту CYP3A)	
<i>Фітотерапія</i>		
Звіробій звичайний / Долутегравір	Долутегравір ↓ Не вивчено. Очікуване зниження внаслідок індукції ферментів UGT1A1 та CYP3A передбачає аналогічне зменшення концентрації, що спостерігається з карбамазепіном.	Спільне застосування може призвести до значного зменшення концентрації рилпівірину в плазмі. Це може призвести до втрати терапевтичного ефекту Джулуки. Спільне застосування Джулуки та Звіробієм звичайного протипоказане. (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Звіробій звичайний / Рилпівірин	Рилпівірин ↓ Не вивчено. Значне зменшення концентрації в плазмі є очікуваним (Індукція ферменту CYP3A)	
<i>Інгібітор протонної помпи</i>		

<p>Омепразол Лансопразол Рабепразол Пантопразол Езомепразол/ Долутегравір</p> <p>Омепразол / Рилпівірин^{1,2}</p> <p>Лансопразол Рабепразол Пантопразол Езомепразол/ Рилпівірин</p>	<p>Долутегравір ↔ (Не вивчено)</p> <p>Рилпівірин AUC ↓ 40% C_{min} ↓ 33% C_{max} ↓ 40% (зниження абсорбції через збільшення рН шлунка).</p> <p>Омепразол AUC ↓ 14% C_{min} NA C_{max} ↓ 14%</p> <p>Рилпівірин ↓ Не вивчено. Значне зменшення концентрації в плазмі є очікуваним (зменшення абсорбції через підвищення шлункового рН).</p>	<p>Спільне застосування може призвести до значного зменшення концентрації рилпівірину в плазмі. Це може призвести до втрати терапевтичного ефекту</p>
<i>Антагоністи H2-рецептора</i>		
<p>Фамотидин Циметидин Низатидин Ранітидин/ Долутегравір</p> <p>Фамотидин / Рилпівірин^{1,2} 40 мг одноразової дози, прийнятої за 12 годин до рилпівірину</p> <p>Фамотидин / Рилпівірин^{1,2} 40 мг одноразової дози, прийнятої за 2 годин до рилпівірину</p>	<p>Долутегравір ↔ (Не вивчено)</p> <p>Рилпівірин AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>Рилпівірин AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (зниження абсорбції через збільшення рН шлунка).</p>	<p>Комбінацію Джулуки та антагоністів H2-рецепторів слід застосовувати з особливою обережністю. Необхідно використовувати тільки антагоністи H2-рецепторів, які можна приймати один раз на день.</p> <p>Антагоністи H2-рецепторів потрібно приймати з перервою в часі від введення Джулуки (мінімум через 4 години після або за 12 годин до)</p>

<p>Фамотидін / Рилпівірин^{1,2} 40 мг одноразової дози, прийнятої через 4 години після рилпівірину</p> <p>Циметидин Нізатидін Ранітидин / Рилпівірин</p>	<p>Рилпівірин AUC↑13% C_{min} NA C_{max}↑21%</p> <p>Рилпівірин ↓ Не вивчено. Очікується значне зменшення концентрації рилпівірину в плазмі крові (зменшення абсорбції через збільшення рН шлунка).</p>	
<i>Антациди та добавки</i>		
<p>Антациди (наприклад, алюміній гідроксид магнію та / або карбонат кальцію) / Долутегравір¹</p> <p>Антациди (наприклад, алюміній гідроксид магнію та / або карбонат кальцію) / рилпівірин</p>	<p>Долутегравір ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C₂₄ ↓ 74% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами).</p> <p>Рилпівірин ↓ Не вивчено. Значне зменшення концентрації в плазмі є очікуваним (зменшення абсорбції через підвищення шлункового рН).</p>	<p>Комбінація Джулуки та антацидів повинна використовуватися з особливою обережністю. Антациди повинні бути добре відокремлені в часі від застосування Джулуки (мінімум 6 годин до або через 4 години після застосування).</p>
<p>Кальцієві добавки / Долутегравір¹</p>	<p>Долутегравір ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C₂₄ ↓ 39% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами).</p>	<p>Комбінація Джулуки та добавок повинна використовуватися з особливою обережністю. Кальцієві добавки, залізовмісні добавки або полівітаміни повинні застосовуватись одночасно з Джулукою під час їжі.</p>
<p>Залізовмісні добавки / Долутегравір¹</p>	<p>Долутегравір ↔ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами).</p>	<p>Якщо добавки кальцію, добавки до заліза або полівітаміни не можна приймати одночасно з Джулукою, ці добавки повинні бути добре відокремлені в часі від введення Джулуки (мінімум 6 годин до або через 4 години після застосування).</p>
<p>Полівітаміни / Долутегравір¹</p>	<p>Долутегравір ↔ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C₂₄ ↓ 32% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами).</p>	
<i>Кортикостероїди</i>		

Преднізон / Долутегравір ¹ Преднізон / Рилпівірин	Долутегравір ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17% Рилпівірин ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Дексаметазон / Долутегравір (Не вивчено)	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Одночасне застосування може призвести до значного зменшення концентрації рилпівірину в плазмі. Це може призвести до втрати терапевтичного ефекту Джулуки. Протипоказання для спільного застосування Джулуки з системним дексаметазоном (крім як одноразової дози), див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій». Необхідно розглянути альтернативи, особливо для довгострокового використання.
Дексаметазон / рилпівірин (системний, за винятком одноразового застосування)	Рилпівірин ↓ Не вивчено. Очікується залежне від дози зниження концентрації рилпівірину в плазмі (Індукція ферменту CYP3A)	
<i>Антидіабетичні препарати</i>		
Метформін / Долутегравір ¹	Метформін ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	На початку і при припиненні одночасного застосування Джулуки з метформіном слід проводити регулювання дози метформіну для підтримки глікемічного контролю. У пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок слід враховувати коригування дози метформіну при одночасному прийманні з долутегравіром через підвищений ризик розвитку молочнокислого ацидозу через підвищення концентрації метформіну (див. розділ «Особливості
Метформін / Рилпівірин ¹	Метформін AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Антимікобактеріальні препарати</i>		

Рифампіцин / Долутегравір ¹	Долутегравір ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (індукція ферментів UGT1A1 та CYP3A).	Одночасне застосування може призвести до значного зменшення концентрації рилпівірину в плазмі. Це може призвести до втрати терапевтичного ефекту Джулуки. Протипоказання для одночасного приймання Джулуки з рифампіцином (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
Рифампіцин / Рилпівірин ^{1,2}	Рилпівірин AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (індукція ферментів CYP3A). Рифампіцин AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ 25-Десацетил- рифампіцин ↓ AUC 9% C _{min} NA C _{max} ↔	
Рифабутин / Долутегравір ¹	Долутегравір ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (індукція ферментів UGT1A1 та CYP3A).	Спільне приймання може викликати значне зменшення концентрації рилпівірину в плазмі (індукція ферментів CYP3A). Коли Джулука одночасно призначається з рифабутином, одночасно з Джулукою слід приймати додаткову таблетку 25 мг рилпівірину протягом прийому рифабутину (для цього доступний окремий препарат рилпівірину, див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Рифабутин / Рилпівірин ¹ 300 мг один раз на день ²	Рифабутин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25-0-десацетил- рифабутин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
300 мг один раз на день (+25 мг рилпівірину один раз на день)	Рилпівірин AUC ↓ 42% C _{min} ↓ 48% C _{max} ↓ 31%	

300 мг рилпівірину один раз на день	Рилпівірин	
(+ 50 мг рилпівірину один раз на день)	AUC ↑ 16%* C _{min} ↔ C _{max} ↑ 43%* *у порівнянні до 25 мг рилпівірину один раз на день (індукція ферментів CYP3A).	
Ріфапентин / Долутегравір	Долутегравір ↓ (Не вивчено)	Одночасне застосування може призвести до значного зменшення концентрації рилпівірину в плазмі. Це може призвести до втрати терапевтичного ефекту Джулуки. (індукція ферментів CYP3A). Існують протипоказання для одночасного застосування Джулуки з ріфапентином (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Ріфапентин / Рилпівірин	Рилпівірин ↓ Не вивчено. Значне Зменшення концентрації в плазмі є очікуваним	
<i>Протималярійні засоби</i>		
Артемедер/ Люмефантрин/ Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Комбінація Джулуки та артемедеру/люмефантрину повинна застосовуватись з особливою обережністю.
Артемедер/ Люмефантрин/ Рилпівірин	Рилпівірин ↓ Не вивчено. Очікується Погіршення метаболізму Рилпівірину (Індукція ферменту CYP3A)	
Атоваквон/ Прогуаніл/ Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.

Атоваквон/ Прогуаніл/ Рилпівірин	Рилпівірин ↔ (Не вивчено)	
<i>Макролідні антибіотики</i>		
Кларитроміцин Еритроміцин /Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Якщо можливо, слід враховувати такі альтернативи, як азитроміцин.
Кларитроміцин Еритроміцин /Рилпівірин	Рилпівірин ↑ Не вивчено. Очікується Підвищення метаболізму Рилпівірину (Інгібування ферменту СYP3A)	
<i>Оральні контрацептиви</i>		
Етинілестрадіол ¹ (ЕЕ) та Норелгестромін ¹ (NGMN) / Долутегравір	Долутегравір ↔ ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Долутегравір або рилпівірин не змінюють концентрації етинілестрадіолу та норелгестроміну (долутегравір) або норетистерону (рилпівірин) в плазмі до клінічно значної міри. При одночасному прийманні препарату Джулука не потрібна корекція дози оральних контрацептивів.
Етинілестрадіол ¹ та Норетиндрон ¹ / Рилпівірин	Рилпівірин ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Норетиндрон ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *базується на дослідженнях	
<i>Анальгетики</i>		
Метадон / Долутегравір ¹	Долутегравір ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	При одночасному застосуванні метадону не потрібна корекція дози. Проте, рекомендований клінічний моніторинг, оскільки підтримуюча терапія метадоном може потребувати коригування у деяких пацієнтів.

Метадон / Рилпівірин ¹	Рилпівірин: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% *базується на дослідженнях	
Парацетамол / Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Парацетамол / Рилпівірин ^{1,2}	Рилпівірин AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ Парацетамол AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Антикоагулянти</i>		
Дабігатрану етексилат / Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Комбінація Джулуки та дабігатрану повинна використовуватися з особливою обережністю.
Дабігатрану етексилат / Рилпівірин	Рилпівірин ↔ Не вивчено. Дабігатрану етексилат ↑ Ризик збільшення концентрації дабігатрану в плазмі крові не може бути виключений (гальмування кишкового P- gp).	
<i>Інгібітори HMG CO-A редуктази</i>		
Аторвастатин / Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Аторвастатин / Рилпівірин ^{1,2}	Рилпівірин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Аторвастатин AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	

<i>Інгібітор фосфодіестерази 5 типу</i>		
Силденафіл / Долутегравір	Долутегравір ↔	Коригування дози не потрібно.
Силденафіл / Рилпівірин ^{1,2}	Рилпівірин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Силденафіл AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Варденафіл Тадалафіл/ Долутегравір	Долутегравір ↔ (Не вивчено)	Коригування дози не потрібно.
Варденафіл Тадалафіл/ Рилпівірин	Рилпівірин ↔ (Не вивчено)	

¹ В клінічному дослідженні оцінювалася взаємодія між долутегравіром та/або рилпівірином та лікарським засобом. Усі інші взаємодії препаратів є передбаченими

² Це дослідження взаємодії проводилося з дозою, що перевищує рекомендовану дозу для рилпівірину, для оцінки максимального ефекту на одночасне введення препаратів.

NA = Не застосовується

Препарати, що подовжують інтервал QT

Існує обмежена інформація щодо можливості фармакодинамічної взаємодії між рилпівірином та лікарськими засобами, які продовжують інтервал QT на електрокардіограмі (ЕКГ). У дослідженні здорових людей було показано, що супратерапевтичні дози рилпівірину (75 мг один раз на добу та 300 мг один раз на день) продовжують інтервал QT (див. розділ «Фармакодинаміка»). Джулуку слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні з лікарськими засобами з відомим ризиком розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії Torsade de Pointes.

Особливості застосування.

Передача ВІЛ-інфекції.

Хоча було доведено, що ефективна супресія вірусу антиретровірусною терапією істотно знижує ризик його передачі статевим шляхом, залишковий ризик виключати не можна. Запобіжні заходи для запобігання передачі повинні бути прийняті відповідно до національних рекомендацій.

Реакції гіперчутливості.

Реакції гіперчутливості відзначалися при застосуванні долутегравіру і вони характеризувалися висипанням, змінами у стані здоров'я, а іноді і дисфункцією органів, включаючи важкі печінкові реакції. Застосування Джулуки слід негайно припинити, якщо розвиваються ознаки або симптоми гіперчутливості (включаючи, але не обмежуючись: сильне висипання або висипання у супроводі підвищення ферментів печінки, підвищення температури тіла, загальне нездужання, втома, біль у м'язах або суглобові болі, пухирі, виразки у роті, кон'юнктивіт, набряк обличчя, еозинофілія, ангіоневротичний набряк). Клінічний статус, включаючи амінотрансферази печінки та білірубін, слід контролювати. Затримка у відміні лікування Джулукою після випадку гіперчутливості може призвести до алергічної реакції, яка загрожує життю.

Серцево-судинна система.

У супратерапевтичних дозах (75 і 300 мг один раз на добу) рилпівірин асоціюється з подовженням інтервалу QTc на електрокардіограмі (ЕКГ) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»). Рилпівірин у рекомендованій дозі 25 мг один раз на день не пов'язаний з клінічно значимим впливом на QTc. Джулуку слід застосовувати з обережністю при одночасному вживанні з лікарськими засобами з відомим ризиком розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії типу Torsade de Pointes.

Опортуністичні інфекції

Пацієнтам слід повідомляти, що Джулука не виліковує ВІЛ-інфекцію, та що у них все ще можуть розвинути опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти повинні залишатись під пильним клінічним спостереженням лікарів, які мають досвід лікування цих пов'язаних з ВІЛ захворювань.

Остеонекроз

Незважаючи на те, що етіологія вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, біфосфонатів, вживання алкоголю, важку імуносупресію, більш високий індекс маси тіла), випадки остеонекрозу були зареєстровані у пацієнтів з поширеною ВІЛ-інфекцією та/або тривалим прийомом КАРТ. Пацієнтам слід звертатися за медичною допомогою, якщо у них виникають болі у суглобах або ускладнення руху.

Пацієнти з гепатитом В або С

Клінічні дані відсутні про пацієнтів із супутньою інфекцією гепатиту В. Лікарі повинні посилатися на поточні рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфекції у пацієнтів, які інфіковані вірусом гепатиту В. Обмежені дані доступні про пацієнтів із спільною інфекцією гепатиту С. Більш висока частота підвищення біохімічних показників функції печінки (1 клас) спостерігалася у пацієнтів, які отримували долутегравір та рилпівірин, коінфікованих гепатитом С, порівняно з тими, хто не був інфікованим. Моніторинг функцій печінки рекомендований пацієнтам з інфекціями гепатиту В та/або С.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Джулуку не слід застосовувати з іншими антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Джулуку не слід застосовувати одночасно з антагоністами H₂-рецепторів. Ці лікарські засоби рекомендовано приймати за 12 годин до або через 4 години після приймання Джулуки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Джулуку не слід застосовувати одночасно разом з антацидами. Ці лікарські засоби рекомендовано приймати за 6 годин до або через 4 години після Джулуки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати, що містять кальцій або залізо, або полівітаміни, слід приймати разом з їжею одночасно з Джулукою. Якщо добавки кальцію або заліза, або полівітаміни не можна приймати одночасно з Джулукою, ці добавки рекомендується вводити за 6 годин до або через 4 години після прийому Джулуки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Долутегравір підвищує концентрацію метформіну. На початку та при припиненні одночасного введення Джулуки з метформіном для підтримки контролю глікемії слід розглянути коригування дози метформіну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Метформін виводиться через нирки, тому важливо контролювати функцію нирок при одночасному застосуванні з Джулукою. Ця комбінація може збільшити ризик розвитку молочнокислого ацидозу у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (стадія 3а, кліренс креатиніну (CrCl) 45- 59 мл / хв), і рекомендується обережний підхід. Зниження дози метформіну повинно бути розглянуто з підвищеною увагою.

Джулуку не слід приймати з будь-яким іншим лікарським засобом, що містить долутегравір або рилпівірин, за винятком випадків одночасного застосування з рифабутином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Ефективність і безпека Джулуки під час вагітності не встановлені. Доступні обмежені дані щодо використання долутегравіру під час вагітності. Під час вагітності спостерігалось зниження кількості долутегравіру або рилпівірину при одноразовому щоденному прийомі в комбінації з супровідним курсом лікування. У дослідженнях фази 3 зниження кількості рилпівірину, подібне до того, що спостерігалось під час вагітності, було пов'язане з підвищеним ризиком вірусологічної невдачі. Немає рекомендацій щодо коригування дози для Джулуки. Тому використання Джулуки під час вагітності не рекомендується (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетичні властивості»).

Синдром імунної реактивації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з важким імунним дефіцитом під час призначення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції та викликати серйозні клінічні стани або погіршення симптомів. Як правило, такі реакції спостерігались протягом перших кількох тижнів або місяців початку КАРТ. Релевантними прикладами є цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або локальні мікобактеріальні інфекції та пневмоцистна пневмонія. Будь-які запальні симптоми повинні бути оцінені, а при необхідності призначено лікування. Як повідомлялося, також спостерігаються аутоімунні розлади (такі як захворювання Грейвса та аутоімунний гепатит) при відновленні імунної реактивності, однак повідомлення про час до випадку є більш змінним, і ці події можуть з'явитися через багато місяців після початку лікування.

Допоміжні речовини

Джулука містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, загальним дефіцитом лактази або мальабсорбції глюкозо-галактози не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

Жінки дітородного віку перед застосуванням препарату Джулука (долутегравір + рилпівірин) мають пройти тест на вагітність. Жінки дітородного віку, які приймають препарат Джулука, мають користуватися ефективними засобами контрацепції.

Вагітність.

Існують обмежені дані про використання рилпівірину у вагітних жінок

Попередні дані наглядного дослідження продемонстрували зростаючу поширеність дефектів нервової трубки (0,9%) у матерів, які приймали долутегравір на момент зачаття, у порівнянні з матерями, які отримували засоби, що не містять долутегравір (0,1%).

Частота виникнення дефектів нервової трубки в загальній сукупності населення коливається від 0,5-1 випадків на 1000 народжених (0,05-0,1%). Оскільки дефекти нервової трубки виникають протягом перших 4 тижнів розвитку плода (у цей період нервові трубки формуються), такий потенційний ризик буде стосуватися жінок, що приймали долутегравір на момент зачаття та на ранній стадії вагітності. Через потенційний ризик дефектів нервової трубки, долутегравір не слід застосовувати під час першого триместру за наявності альтернативи.

Більше 1000 результатів впливу долутегравіру на жінок на другому та третьому триместрі свідчить про відсутність підвищеного ризику розвитку мальформації, а також токсичного впливу на плід і новонародженого. Однак, оскільки механізм впливу долутегравіру на вагітність є невідомим, підтвердження безпечності застосування під час другого та третього триместру відсутні.

У дослідженнях репродуктивної токсичності долутегравіру на тваринах не було виявлено несприятливого впливу на розвиток плода, у тому числі дефектів нервової трубки. Долутегравір проникав через плаценту тварин. Дослідження рилпівіріну на тваринах не виявили прямого або непрямого шкідливого впливу, що стосується репродуктивної токсичності. Дослідження на тваринах з використанням рилпівіріну не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на репродукцію.

Під час вагітності спостерігалось зниження вмісту в плазмі крові долутегравіру та рилпівіріну (див. розділи «Спосіб застосування і дози», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка», «Фармакокінетичні властивості»).

Застосування Джулуки під час вагітності не рекомендується.

Годування груддю

Невідомо, чи долутегравір або рилпівірін виділяються в грудне молоко людини. Наявні токсикологічні дані у тварин показали виділення долутегравіру і рилпівіріну в молоко. У годуючих щурів, які одержували одноразову пероральну дозу долутегравіру 50 мг/кг через 10 днів після пологів, у молоці було виявлено долутегравір у концентраціях, як правило, вище ніж у крові. Рекомендується, щоб ВІЛ-інфіковані жінки не годували своїх дітей грудьми за будь-яких обставин, щоб уникнути передачі ВІЛ.

Фертильність

Немає даних про вплив долутегравіру або рилпівіріну на фертильність чоловічої чи жіночої статі. Дослідження на тваринах не дають клінічно значущих результатів щодо впливу на фертильність чоловіків або жінок.

Спосіб застосування та дози.

Джулука повинна призначатися лікарями, які мають досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Дозування

Рекомендована доза препарату - одна таблетка 1 раз на добу. Препарат слід приймати разом з їжею (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Окреме застосування долутегравіру або рилпівіріну допускається у випадках, коли приймається рішення про припинення або корекцію дози однієї з активних речовин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких випадках лікар має звернутись до інструкції для медичного застосування відповідного лікарського засобу.

Пропущені дози.

Якщо пацієнт пропускає дозу, необхідно прийняти препарат з їжею якомога швидше, за умови, що наступну дозу не потрібно приймати протягом наступних 12 годин. Якщо наступну дозу необхідно приймати протягом наступних 12 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, а має повернутися до звичайного режиму дозування.

Якщо протягом 4 годин після прийому препарату у хворого почалось блювання, ще одну таблетку Джулуки слід приймати разом з їжею. Якщо хворий починає блювати пізніше ніж через 4 годин після прийому Джулуки, пацієнтові не потрібно приймати іншу дозу Джулуки до наступної регулярно запланованої дози.

Пацієнти літнього віку.

Існують обмежені дані про використання Джулуки пацієнтами віком від 65 років і старше. Немає свідчень, що літні пацієнти потребують іншої дози, ніж молодші дорослі пацієнти (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Ниркова недостатність.

Для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок не потрібна корекція дози. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або кінцевою стадією ниркової недостатності комбінацію Джулука з сильним інгібітором СУРЗА слід застосовувати лише тоді, коли перевага перевищує ризик. Немає даних про пацієнтів, які отримують діаліз, хоча різниця в фармакокінетиці в цій групі не очікується (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Печінкова недостатність.

Для пацієнтів з легким або помірним ступенем печінкової недостатності не потрібна корекція дози (класифікація Чайлд-П'ю, клас А або В). Джулуку слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними порушеннями печінки. Немає даних про пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки (класифікація Чайлд-П'ю); внаслідок цього Джулука не рекомендується для таких пацієнтів. (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Діти

Безпека та ефективність Джулуки для дітей та підлітків віком до 18 років ще не встановлені. Доступні дані описані в розділі «Фармакокінетичні властивості», але наразі неможливо надати рекомендації щодо дозування.

Вагітність

Ефективність і безпека Джулуки під час вагітності не встановлені. Доступні обмежені дані щодо використання долутегравіру під час вагітності. Під час вагітності спостерігалось зниження вмісту в плазмі крові долутегравіру та рилпівіріну. Немає рекомендацій щодо коригування дози для Джулуки. Тому використання Джулуки під час вагітності не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетичні властивості»).

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Джулуку слід приймати перорально, один раз на день з їжею (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Рекомендується ковтати цілу таблетку, вкриту плівкою оболонкою, запиваючи водою, не розжовуючи та не подрібнюючи її.

Передозування.

Не було виявлено жодних специфічних симптомів або ознак після гострого передозування долутегравіром або рилпівірином, окрім тих, що зазначені як побічні реакції.

Подальше лікування має бути клінічно обґрунтованим або рекомендованим національним центром отруєнь, де це можливо. Не застосовується спеціальне лікування при передозуванні Джулукою. У разі передозування пацієнт має отримувати підтримуючу терапію з відповідним моніторингом, включаючи моніторинг життєво важливих ознак та ЕКГ (інтервал QT), якщо це необхідно. Оскільки долутегравір та рилпівірін мають високий ступінь зв'язування з протеїнами плазми, малоімовірно, що ці речовини будуть суттєво видалятися під час діалізу.

Небажані ефекти.

Огляд профілю безпеки.

Клінічні дані щодо безпеки Джулуки обмежені. Найчастіше зареєстрованими побічними реакціями, які вважали ймовірно пов'язаними з застосуванням комбінації долутегравіру і рилпівіріну у 513 ВІЛ-інфікованих пацієнтів у клінічних випробуваннях III фази (див. розділ «Фармакодинаміка»), були діарея (2%) та головний біль (2%).

Найбільш серйозна побічна реакція, яка, можливо, пов'язана з лікуванням долутегравіром (об'єднані дані фази Ів та ІІІ фази клінічних досліджень), виявлена у конкретного пацієнта, була реакція гіперчутливості, яка включала висип і важкий вплив на печінку (див. розділ «Особливості застосування»).

Перелік побічних реакцій.

Побічні реакції, які, як мінімум, можуть бути пов'язані з лікуванням активними речовинами Джулуки згідно клінічних досліджень та післяреєстраційного спостереження, наведені в таблиці 3 та класифіковані за органами та системами, та частотою виникнення. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), дуже рідко ($<1/10000$), невідомі (неможливо оцінити з наявних даних).

Таблиця 3: Зведена таблиця побічних реакцій на Джулуку відповідно до даних клінічних досліджень та післяреєстраційного спостереження

Органи та системи	Частота *	Побічні реакції
Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи	Часто	зменшення кількості білих кров'яних тілець, зниження гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів
Розлади імунної системи	Нечасто	гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)
	Невідомо	синдром імунного відновлення
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Дуже часто	підвищений сумарний холестерин (натщесерце) підвищений рівень ЛПНЩ (натщесерце)
	Часто	зменшення апетиту підвищені тригліцериди (натщесерце)
Психічні розлади	Дуже часто	безсоння
	Часто	патологічні сни депресія порушення сну депресивний стан тривога
	Нечасто	суїцидальні думки або спроба самогубства (зокрема в пацієнтів з депресією або психіатричними хворобами в анамнезі)
З боку нервової системи	Дуже часто	головний біль запаморочення
	Часто	сонливість
	Дуже часто	нудота

З боку шлунково-кишкового тракту		підвищення амілази підшлункової залози діарея
	Часто	біль у животі блювання метеоризм підвищена ліпаза дискомфорт у животі біль у верхній частині живота сухість у роті
З боку печінки й жовчовивідних шляхів	Дуже часто	підвищення трансаміназ (Підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) та /або аспартатамінотрансферази (АСТ))
	Часто	підвищений білірубін
	Нечасто	гепатит
	рідко	гостра печінкова недостатність **
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	висипання свербіж
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Нечасто	артралгія міалгія
Загальні розлади та реакції в місці введення	Часто	Стомливість
Відхилення показників лабораторних аналізів від норми	Часто	підвищення креатинфосфокінази (КФК)
<p>* Частота обрана відповідно до максимальних частот, що спостерігалися в сукупних даних досліджень SWORD або дослідженнях щодо застосування окремих речовин.</p> <p>** Ця побічна реакція була ідентифікована у період післяреєстраційного спостереження при застосуванні долутегравіру у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Частота «рідко» базувалась на даних, отриманих у період післяреєстраційного спостереження.</p>		

Опис окремих побічних реакцій.

Зміни показників лабораторних біохімічних аналізів

Долутегравір та рилпівірін були пов'язані зі збільшенням вмісту креатиніну сироватки крові протягом першого тижня лікування при застосуванні з іншими антиретровірусними препаратами. Збільшення креатиніну сироватки крові виникало впродовж перших чотирьох тижнів лікування Джулукою і залишалось стабільним протягом 48 тижнів. Після 48-тижневої терапії спостерігалась середня зміна з вихідного рівня 8,22 мкмоль/ л (діапазон від -26,5 до 51,2 мкмоль/ л). Ці зміни пов'язані з інгібуванням активного транспортування та не вважаються клінічно значимими, оскільки вони не відображають зміну швидкості клубочкової фільтрації.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Тримати флакон щільно закритим. Не виймати поглинач вологи з флакону. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та поглинач вологи у непрозорих білих флаконах з поліетилену високої щільності із поліпропіленовими кришечками, що мають захист від відкриття дітьми, із поліетиленовою захисною плівкою. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Веллком С.А., Іспанія/Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глаксо Веллком С.А., Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.

Дата останнього перегляду.