

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Juluca 50 mg/25 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир (dolutegravir) и рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин (rilpivirine).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 52 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

Розови овални двойноизпъкнали таблетки с размери приблизително 14 x 7 mm с вдлъбнато релефно означение „SV J3T“ от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Juluca е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни с вирусна супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) на стабилна антиретровирусна схема в продължение на най-малко шест месеца, без анамнеза за вирусологичен неуспех и без известна или подозирана резистентност към някой от ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза или интегразен инхибитор (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Долутегравир/рилпивирин трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

#### Дозировка

Препоръчителната доза Juluca е една таблетка веднъж дневно. Таблетката трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Налични са и отделни лекарствени продукти, съдържащи само долутегравир или само рилпивирин, за случаите, в които е показано спиране на приема или коригиране на дозата на едното от активните вещества (вж. точка 4.5). В тези случаи лекарят трябва да се консултира с Кратката характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

#### *Пропуснати дози*

Ако пациент пропусне доза Juluca, тя трябва да се приеме с храна възможно най-скоро, ако до приема на следващата доза остават повече от 12 часа. Ако до приема на следващата доза остават не повече от 12 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а трябва просто да продължи обичайната схема на прилагане.

Ако пациент повърне в рамките на 4 часа след прием на долутегравир/рилпивириин, трябва да приеме друга таблетка долутегравир/рилпивириин с храна. Ако пациентът повърне след повече от 4 часа след приема на долутегравир/рилпивириин, не трябва да приема друга доза долутегравир/рилпивириин до следващата доза по обичайната схема.

#### *Старческа възраст*

Налични са ограничени данни за употребата на Juluca при пациенти на възраст на и над 65 години. Няма данни при пациенти в старческа възраст да се налага приложение на доза, различна от тази при по-млади възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест долутегравир/рилпивириин трябва да се прилага с повишено внимание, защото концентрацията на рилпивириин в плазмата може да бъде повишена вследствие на бъбречната дисфункция (вж. точки 4.5 и 5.2). Не са налични данни при лица на диализа, въпреки че не се очаква хемодиализата или перитонеалната диализа да се отразят на експозицията на долутегравир или рилпивириин (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Долутегравир/рилпивириин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Не са налични данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), затова долутегравир/рилпивириин не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Juluca при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

Juluca трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираната таблетка да се гълта цяла с вода и да не се дъвче или натрошава.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти:

- фампридин (известен също като далфампридин);
- карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин;
- рифампицин, рифапентин;
- инхибитори на протонната помпа, като омепразол, езомепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол;
- дексаметазон за системно приложение, освен ако лечението се състои от еднократно приложена доза;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Реакции на свръхчувствителност

При прием на долутегравир са съобщавани реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, конституционални находки и понякога с органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции. Приемът на долутегравир/рилпивирир трябва да се спре незабавно, ако се появят признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (като например тежък обрив или обрив, придружен от повишени чернодробни ензими, повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, орални лезии, конюнктивит, оток на лицето, еозинофилия, ангиоедем). Трябва да се проследява клиничният статус, включително чернодробните аминотрансферази и билирубин. Забавяне в спирането на лечението с долутегравир/рилпивирир след появата на свръхчувствителност може да доведе до животозастрашаваща алергична реакция.

### Тегло и метаболитни показатели

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите и теглото в някои случаи има доказателства за ефект, свързан с лечението. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с утвърдените ръководства за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

### Сърдечносъдова система

При дози, надвишаващи терапевтичната (75 и 300 mg веднъж дневно), употребата на рилпивирир се свързва с удължаване на QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 5.1). Рилпивирир в препоръчителната доза 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала. Долутегравир/рилпивирир трябва да се прилага с повишено внимание, когато се употребява едновременно с лекарствени продукти с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

### Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат информирани, че долутегравир/рилпивирир не води до излекуване на HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова пациентите трябва да останат под строго клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

### Остеонекроза

Макар да се счита, че етиологията е многофакторна (включваща употреба на кортикостероиди, бифосфонати, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза са съобщавани при пациенти в напреднал етап на HIV болестта и/или с продължителна употреба на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

### Пациенти с хепатит В или С

Не са налични клинични данни при пациенти с хепатит В коинфекция. Лекарите трябва да се придържат към актуалните указания за лечение на HIV инфекция при пациенти, които са коинфектирани с вируса на хепатит В. Налични са ограничени данни при пациенти с хепатит С коинфекция. Наблюдавана е по-висока честота на повишени стойности на чернодробните биохимични показатели (Степен 1) при пациенти, лекувани с долутегравир и рилпивирир,

коинфектирани с хепатит С вирус, в сравнение с тези, които не са коинфектирани. Препоръчва се проследяване на чернодробната функция при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С.

#### Взаимодействия с други лекарствени продукти

Долутегравир/рилпивириин не трябва да се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV (вж. точка 4.5).

Julusa не трябва да се приема с никакъв друг лекарствен продукт, съдържащ долутегравир или рилпивириин, освен в случай на едновременно приложение с рифабутин (вж. точка 4.5).

#### *H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти*

Долутегравир/рилпивириин не трябва да се прилага по едно и също време с H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти. Препоръчва се тези лекарствени продукти да се прилагат 12 часа преди или 4 часа след прием на долутегравир/рилпивириин (вж. точка 4.5).

#### *Антацидни средства*

Долутегравир/рилпивириин не трябва да се прилага по едно и също време с антиацидни средства. Препоръчва се тези лекарствени продукти да се прилагат 6 часа преди или 4 часа след долутегравир/рилпивириин (вж. точка 4.5).

#### *Добавки и мултивитамици*

Добавките, съдържащи калций или желязо, или мултивитамици трябва да се приемат по едно и също време с долутегравир/рилпивириин, с храна. Ако добавките, съдържащи калций или желязо, или мултивитамините не могат да се приемат по едно и също време с долутегравир/рилпивириин, се препоръчва тези добавки да се приемат 6 часа преди или 4 часа след приема на долутегравир/рилпивириин (вж.точка 4.5).

#### *Метформин*

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. За поддържане на гликемичния контрол трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и при спиране на съпътстващо приложение на долутегравир/рилпивириин с метформин (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е важно да се проследява бъбречната функция при съпътстващо лечение с долутегравир/рилпивириин. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (стадий 3а, креатининов клирънс [CrCl] 45 – 59 ml/min) и се препоръчва по-внимателен подход. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

#### Синдром на имунно възстановяване

При HIV-инфектирани пациенти, които в момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) са с тежка имунна недостатъчност, може да възникне възпалителна реакция към асимптомни инфекции или резидуални опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или до влошаване на симптомите. Такива реакции обикновено са наблюдавани в първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички симптоми на възпаление трябва да бъдат оценявани и при необходимост да се назначава лечение. При имунно възстановяване се съобщава и за прояви на автоимунни нарушения (като болест на Graves (базедова болест) и автоимунен хепатит), но съобщаваното време до появата им варира в по-широк диапазон и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

## Помощни вещества

Julusa съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Julusa е предназначен за употреба като цялостна схема за лечение на HIV-1 инфекция и не трябва да се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV. Поради това не е предоставена информация относно лекарствени взаимодействия с други антиретровирусни лекарствени продукти. Julusa съдържа долутегравир и рилпивирир, следователно всички взаимодействия, установени при тези активни вещества, се отнасят и за Julusa. Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на долутегравир и рилпивирир

Долутегравир се елиминира главно чрез метаболизъм посредством уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза (UGT)1A1. Долутегравир е субстрат и на UGT1A3, UGT1A9, цитохром P450 (CYP)3A4, P-гликопротеин (P-gp) и BCRP (breast cancer resistance protein); следователно лекарствени продукти, които индуцират тези ензими, може да понижат плазмената концентрация на долутегравир и да намалят терапевтичния му ефект (вж. Таблица 1). Едновременно приложение на долутегравир/рилпивирир с други лекарствени продукти, които инхибират тези ензими, може да повиши плазмената концентрация на долутегравир (вж. Таблица 1).

Абсорбцията на долутегравир се намалява от определени антиацидни лекарствени продукти (вж. Таблица 1).

Рилпивирир се метаболизира основно посредством CYP3A. Следователно лекарствени продукти, които индуцират или инхибират CYP3A, може да повлияят на клирънса на рилпивирир (вж. точка 5.2). Едновременно приложение на долутегравир/рилпивирир с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на рилпивирир, което може да намали терапевтичния ефект на долутегравир/рилпивирир (вж. Таблица 1). Едновременно приложение на долутегравир/рилпивирир с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирир (вж. Таблица 1). При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест комбинацията на долутегравир/рилпивирир със силен инхибитор на CYP3A трябва да се прилага само ако ползата надвишава риска (вж. точка 4.2).

Едновременно приложение на долутегравир/рилпивирир с лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на рилпивирир, което може потенциално да намали терапевтичния ефект на долутегравир/рилпивирир.

### Ефекти на долутегравир и рилпивирир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой основен ензим или транспортер, като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вижте точка 5.2).

*In vitro* долутегравир инхибира бъбречния транспортер 2 на органични катиони (organic cation transporter 2, OCT2) и мултилекарствения и токсин екструдирещ транспортер 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1, MATE1). *In vivo* при пациенти е наблюдавано понижаване на креатининовия клирънс с 10-14% (секреторната фракция е зависима от транспорта с OCT2 и MATE1). *In vivo* долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, чиято екскреция е зависима от OCT2 и/или MATE1 (напр. фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 1 и точки 4.3 и 4.4).

*In vitro* долутегравир инхибира транспортерите на бъбречния ъптейк, транспортерите на органични аниони (organic anion transporters, OAT)1 и OAT3. Въз основа на липсата на ефект *in vivo* върху фармакокинетиката на тенофовир, който е субстрат на OAT, инхибиране на OAT1 *in vivo* е малко вероятно. Инхибиране на OAT3 не е проучвано *in vivo*. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, чиято екскреция е зависима от OAT3.

Рилпивирин 25 mg веднъж дневно е малко вероятно да има клинично значим ефект върху експозицията на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP ензими.

Рилпивирин инхибира P-гр *in vitro* ( $IC_{50}$  е 9,2  $\mu$ M). В клинично проучване рилпивирин не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин. Въпреки това не може да бъде напълно изключено, че рилпивирин може да повиши експозицията на други лекарствени продукти, транспортирани от P-гр, които са по-чувствителни към инхибиране на чревния P-гр, напр. дабигатран етексилат.

*In vitro* рилпивирин е инхибитор на транспортера MATE-2K с  $IC_{50} < 2,7$  nmol/l. Клиничното значение на тази находка понастоящем е неизвестно.

#### Таблица на взаимодействията

Избрани установени и теоретични взаимодействия между долутегравир, рилпивирин и лекарствени продукти, прилагани едновременно с тях, са изброени в Таблица 1. (повишаването е означено с „↑”, понижаването – с „↓”, без промяна – с „↔”, площта под кривата концентрация-време – с „AUC”, максималната наблюдавана концентрация – с „ $C_{max}$ ”, минималната наблюдавана концентрация – с „ $C_{min}$ ”, концентрацията в края на дозовия интервал – с „ $C_t$ ”).

**Таблица 1: Лекарствени взаимодействия**

| Лекарствени продукти по терапевтични области         | Взаимодействие<br>Средна геометрична промяна (%)                                                                                                  | Препоръки относно едновременно приложение |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Антивирусни активни вещества</b>                  |                                                                                                                                                   |                                           |
| Тенофовир дизопроксил /<br>Долутегравир <sup>1</sup> | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 1%<br>C <sub>max</sub> ↓ 3%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 8%                                                                        | Не се изисква коригиране на дозата.       |
| Тенофовир ↔                                          |                                                                                                                                                   |                                           |
| Тенофовир дизопроксил /<br>Рилпивирин <sup>1,2</sup> | Рилпивирин<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>Тенофовир<br>AUC ↑ 23%<br>C <sub>min</sub> ↑ 24%<br>C <sub>max</sub> ↑ 19% |                                           |
| Тенофовир алафенамид /<br>Долутегравир               | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                | Не се изисква коригиране на дозата.       |
| Тенофовир алафенамид /<br>Рилпивирин <sup>1</sup>    | Рилпивирин ↔                                                                                                                                      |                                           |
| Ламивудин/<br>Долутегравир                           | Долутегравир ↔                                                                                                                                    | Не се изисква коригиране на дозата.       |
| Ламивудин/<br>Рилпивирин                             | Рилпивирин ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                  |                                           |
| Ентекавир/<br>Долутегравир                           | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                | Не се изисква коригиране на дозата.       |
| Ентекавир/ Рилпивирин                                | Рилпивирин ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                  |                                           |
| Даклатасвир/<br>Долутегравир <sup>1</sup>            | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 33%<br>C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 45%                                                                     | Не се изисква коригиране на дозата.       |
|                                                      | Дакластавир ↔                                                                                                                                     |                                           |
| Дакластавир/<br>Рилпивирин                           | Рилпивирин ↔                                                                                                                                      |                                           |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Симепревир/<br>Долутегравир                             | Долутегравир ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Не се изисква коригиране на дозата. |
| Симепревир/<br>Рилпивириин                              | Рилпивириин ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↑ 25%<br>C <sub>max</sub> ↔<br>Симепревир ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↑ 10%                                                                                                                                                                         |                                     |
| Софосбувир /<br>Долутегравир <sup>1</sup>               | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Не се изисква коригиране на дозата. |
| Софосбувир /<br>Рилпивириин                             | Рилпивириин ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br>Софосбувир ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↑ 21%<br>Метаболит GS-331007<br>на софосбувир ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                          |                                     |
| Ледипасвир/Софосбувир<br>/ Долутегравир <sup>1</sup>    | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Не се изисква коригиране на дозата. |
| Ледипасвир/Софосбувир<br>/ Рилпивириин                  | Рилпивириин ↔<br>AUC ↓ 5%<br>C <sub>min</sub> ↓ 7%<br>C <sub>max</sub> ↓ 3%<br>Ледипасвир ↔<br>AUC ↑ 2%<br>C <sub>min</sub> ↑ 2%<br>C <sub>max</sub> ↑ 1%<br>Софосбувир ↔<br>AUC ↑ 5%<br>C <sub>max</sub> ↓ 4%<br>Метаболит GS-331007<br>на софосбувир ↔<br>AUC ↑ 8%<br>C <sub>min</sub> ↑ 10%<br>C <sub>max</sub> ↑ 8% |                                     |
| Софосбувир/<br>Велпатавир/<br>Долутегравир <sup>1</sup> | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Не се изисква коригиране на дозата. |
| Софосбувир/<br>Велпатавир/<br>Рилпивириин               | Рилпивириин ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br>Софосбувир ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                       |                                     |

|                                                            |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Метаболит GS-331007 на софосбувир ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br>Велпатасвир ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Рибавирин/<br>Долутегравир                                 | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                 | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                            |
| Рибавирин/ Рилпивирин                                      | Рилпивирин ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Други активни вещества                                     |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Антиаритмични средства                                     |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Дигоксин/ Долутегравир                                     | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                 | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                            |
| Дигоксин/ Рилпивирин <sup>1</sup>                          | Рилпивирин ↔<br><br>Дигоксин<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Антиконвулсанти                                            |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Карбамазепин/<br>Долутегравир <sup>1</sup>                 | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 49%<br>C <sub>max</sub> ↓ 33%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 73%                                                                                                      | Метаболитните индуктори може значително да понижат плазмените концентрации на долутегравир/рилпивирин, което да доведе до загуба на терапевтичен ефект. Едновременното приложение на долутегравир/рилпивирин с тези метаболитни индуктори е противопоказано (вж. точка 4.3).   |
| Карбамазепин/<br>Рилпивирин                                | Рилпивирин ↓<br>Не е проучвано. Очакват се значими понижения на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензимите).                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Окскарбазепин<br>Фенитоин<br>Фенобарбитал/<br>Долутегравир | Долутегравир ↓<br>Не е проучвано. Очаква се понижение поради индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин. | Метаболитните индуктори могат значително да понижат плазмените концентрации на долутегравир/рилпивирин, което да доведе до загуба на терапевтичния ефект. Едновременното приложение на долутегравир/рилпивирин с тези метаболитни индуктори е противопоказано (вж. точка 4.3). |
| Окскарбазепин<br>Фенитоин<br>Фенобарбитал/<br>Рилпивирин   | Рилпивирин ↓<br>Не е проучвано. Очакват се значими понижения на плазмените концентрации на рилпивирин                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | (индуциране на CYP3A ензимите).                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Азолови противогъбични средства                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Кетоконазол/<br>Долутегравир                                                             | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                                                                                    | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Кетоконазол/<br>Рилпивирин <sup>1,2</sup>                                                | Рилпивирин<br>AUC ↑ 49%<br>C <sub>min</sub> ↑ 76%<br>C <sub>max</sub> ↑ 30%<br>(инхибиране на CYP3A ензимите)<br><br>Кетоконазол<br>AUC ↓ 24%<br>C <sub>min</sub> ↓ 66%<br>C <sub>max</sub> ↔<br>(индуциране на CYP3A поради висока доза на рилпивирин в проучването) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Флуконазол<br>Итраконазол<br>Изавуконазол<br>Позаконазол<br>Вориконазол/<br>Долутегравир | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                                                                                    | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Флуконазол<br>Итраконазол<br>Изавуконазол<br>Позаконазол<br>Вориконазол/<br>Рилпивирин   | Рилпивирин ↑<br>Не е проучвано. Може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин (инхибиране на CYP3A ензимите)                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Растителни продукти                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Жълт кантарион/<br>Долутегравир                                                          | Долутегравир ↓<br>Не е проучвано. Очаква се понижение поради индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин.                                                                                    | Едновременното приложение може да доведе до значителни понижения на плазмените концентрации на рилпивирин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на долутегравир/рилпивирин. Едновременното приложение на долутегравир/рилпивирин с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). |
| Жълт кантарион/<br>Рилпивирин                                                            | Рилпивирин ↓<br>Не е проучвано. Очакват се значителни понижения на плазмените концентрации на рилпивирин                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                       |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | (индуциране на CYP3A ензимите).                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Блокери на калиевите канали</i>                                                    |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Фампридин (известен също като далфампридин)/<br>Долутегравир                          | Фампридин ↑                                                                                                                                                                | Възможно е едновременното приложение на долутегравир да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OCT2; едновременното приложение не е проучвано. Едновременното приложение на фампридин с долутегравир/рилпивириин е противопоказано (вж. точка 4.3). |
| <i>Инхибитори на протонната помпа</i>                                                 |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Омепразол<br>Лансопразол<br>Рабепразол<br>Пантопразол<br>Езомепразол/<br>Долутегравир | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                         | Едновременното приложение може значително да понижи плазмената концентрация на рилпивириин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на долутегравир/рилпивириин. Едновременното приложение на долутегравир/рилпивириин с инхибитори на протонната помпа е противопоказано (вж. точка 4.3).           |
| Омепразол/<br>Рилпивириин <sup>1,2</sup>                                              | Рилпивириин<br>AUC ↓ 40%<br>C <sub>min</sub> ↓ 33%<br>C <sub>max</sub> ↓ 40%<br>(намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното pH).                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                       | Омепразол<br>AUC ↓ 14%<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↓ 14%                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Лансопразол<br>Рабепразол<br>Пантопразол<br>Езомепразол/<br>Рилпивириин               | Рилпивириин ↓<br>Не е проучвано. Очакват се значителни понижения на плазмените концентрации на рилпивириин (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното pH). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| <i>H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Фамотидин<br/>Циметидин<br/>Низатидин<br/>Ранитидин/<br/>Долутегравир</p> <p>Фамотидин/<br/>Рилпивирин<sup>1,2</sup><br/>40 mg единична доза,<br/>приета 12 часа преди<br/>рилпивирин</p> <p>Фамотидин/<br/>Рилпивирин<sup>1,2</sup><br/>40 mg единична доза,<br/>приета 2 часа преди<br/>рилпивирин</p> <p>Фамотидин/<br/>Рилпивирин<sup>1,2</sup><br/>40 mg единична доза,<br/>приета 4 часа след<br/>рилпивирин</p> <p>Циметидин<br/>Низатидин<br/>Ранитидин/<br/>Рилпивирин</p> | <p>Долутегравир ↔<br/>(Не е проучвано)</p> <p>Рилпивирин<br/>AUC ↓ 9%<br/>C<sub>min</sub> NA<br/>C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Рилпивирин<br/>AUC ↓ 76%<br/>C<sub>min</sub> NA<br/>C<sub>max</sub> ↓ 85%<br/>(намалена абсорбция в<br/>резултат на повишаване<br/>на стомашното pH).</p> <p>Рилпивирин<br/>AUC ↑ 13%<br/>C<sub>min</sub> NA<br/>C<sub>max</sub> ↑ 21%</p> <p>Рилпивирин ↓<br/>Не е проучвано. Очакват<br/>се значителни<br/>понижения в<br/>плазмените<br/>концентрации на<br/>рилпивирин (намалена<br/>абсорбция в резултат на<br/>повишаване на<br/>стомашното pH).</p> | <p>Комбинацията на<br/>долутегравир/рилпивирин с<br/>H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти трябва да се<br/>използва с особено внимание. Трябва да<br/>се използват само H<sub>2</sub>-рецепторни<br/>антагонисти, които могат да се прилагат<br/>веднъж дневно.</p> <p>Приемът на H<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти<br/>трябва да е достатъчно разграничен във<br/>времето от приема на<br/>долутегравир/рилпивирин (минимум<br/>4 часа след или 12 часа преди това).</p> |
| <i>Антиацидни средства и добавки</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Антиацидни средства<br/>(напр. алуминиев и<br/>магнезиев хидроксид<br/>и/или калциев карбонат)/<br/>Долутегравир<sup>1</sup></p> <p>Антиацидни средства<br/>(напр. алуминиев и<br/>магнезиев хидроксид<br/>и/или калциев карбонат)/<br/>Рилпивирин</p>                                                                                                                                                                                                                              | <p>Долутегравир ↓<br/>AUC ↓ 74%<br/>C<sub>max</sub> ↓ 72%<br/>C<sub>24</sub> ↓ 74%<br/>(комплексно свързване с<br/>поливалентни йони)</p> <p>Рилпивирин ↓<br/>Не е проучвано. Очакват<br/>се значителни<br/>понижения в<br/>плазмените<br/>концентрации на<br/>рилпивирин<br/>(намалена абсорбция в<br/>резултат на повишаване<br/>на стомашното pH).</p>                                                                                                                                                                                                                            | <p>Комбинацията на<br/>долутегравир/рилпивирин с антиацидни<br/>средства трябва да се използва с особено<br/>внимание. Приемът на антиацидните<br/>средства трябва да е достатъчно<br/>разграничен във времето от приема на<br/>долутегравир/рилпивирин (минимум<br/>6 часа преди или 4 часа след това).</p>                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                    |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Добавки, съдържащи калций/<br>Долутегравири <sup>1</sup>                                           | Долутегравири ↓<br>AUC ↓ 39%<br>C <sub>max</sub> ↓ 37%<br>C <sub>24</sub> ↓ 39%<br>(комплексно свързване с поливалентни йони)                        | Комбинацията на долутегравири/рилпивиринови с добавки трябва да се използва с особено внимание. Добавките, съдържащи калций, добавките, съдържащи желязо, и мултивитамините трябва да се приемат по едно и също време с долутегравири/рилпивиринови, с храна.                                                   |
| Добавки, съдържащи желязо/<br>Долутегравири <sup>1</sup>                                           | Долутегравири ↓<br>AUC ↓ 54%<br>C <sub>max</sub> ↓ 57%<br>C <sub>24</sub> ↓ 56%<br>(комплексно свързване с поливалентни йони)                        | Ако добавките, съдържащи калций, добавките, съдържащи желязо, или мултивитамините не могат да се приемат по едно и също време с долутегравири/рилпивиринови, техният прием трябва да е достатъчно разграничен във времето от приема на долутегравири/рилпивиринови (минимум 6 часа преди или 4 часа след това). |
| Мултивитаминови/<br>Долутегравири <sup>1</sup>                                                     | Долутегравири ↓<br>AUC ↓ 33%<br>C <sub>max</sub> ↓ 35%<br>C <sub>24</sub> ↓ 32%<br>(комплексно свързване с поливалентни йони)                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Кортикостероиди</i>                                                                             |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Преднизон/<br>Долутегравири <sup>1</sup>                                                           | Долутегравири ↔<br>AUC ↑ 11%<br>C <sub>max</sub> ↑ 6%<br>C <sub>t</sub> ↑ 17%                                                                        | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Преднизон/<br>Рилпивиринови                                                                        | Рилпивиринови ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Дексаметазон/<br>Долутегравири                                                                     | Долутегравири ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                  | Едновременното приложение може да причини значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивиринови. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на долутегравири/рилпивиринови.                                                                                                                 |
| Дексаметазон/<br>Рилпивиринови<br>(системно приложение, с изключение на еднократно приложена доза) | Рилпивиринови ↓<br>Не е проучвано. Очакват се дозозависими понижения на плазмените концентрации на рилпивиринови.<br>(индуциране на CYP3A ензимите). | Едновременното приложение на долутегравири/рилпивиринови с дексаметазон за системно приложение е противопоказано (освен като еднократно приложена доза), вижте точка 4.3. Трябва да се обмислят алтернативи, особено за дългосрочно приложение.                                                                 |
| <i>Антидиабетни средства</i>                                                                       |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Метформин/<br>Долутегравири <sup>1</sup>                                                           | Метформин ↑<br>AUC ↑ 79%<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↑ 66%                                                                            | За поддържане на гликемичния контрол трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и при спиране на едновременно приложение на долутегравири/рилпивиринови с метформин.                                                                                                                  |
| Метформин/<br>Рилпивиринови <sup>1</sup>                                                           | Метформин<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔                                                                                      | При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с долутегравири, поради повишения риск от лактатна ацидоза при пациенти с умерено бъбречно увреждане в резултат на повишена концентрация на метформин (точка 4.4).       |
| <i>Антимикробактериални средства</i>                                                               |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|                                               |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | веднъж дневно<br><br>(индуциране на CYP3A ензимите)                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Рифапентин/<br>Долутегравир                   | Долутегравир ↓<br>(Не е проучвано)                                                                           | Едновременното приложение може да доведе до значими понижения на плазмените концентрации на рилпивирин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на долутегравир/рилпивирин (индуциране на CYP3A ензимите). Едновременното приложение на долутегравир/рилпивирин с рифапентин е противопоказано (вж. точка 4.3). |
| Рифапентин/<br>Рилпивирин                     | Рилпивирин ↓<br>Не е проучвано. Очакват се значими понижения на плазмените концентрации на рилпивирин.       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Антималарийни средства                        |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Артемедер/<br>Лумефантрин/<br>Долутегравир    | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                           | Комбинацията на долутегравир/рилпивирин и артемедер/лумефантрин трябва да се използва с повишено внимание.                                                                                                                                                                                                                   |
| Артемедер/<br>Лумефантрин/<br>Рилпивирин      | Рилпивирин ↓<br>Не е проучвано. Очаква се понижена експозиция на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензимите).  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Атовахон/<br>Прогуанил/<br>Долутегравир       | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                           | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Атовахон/<br>Прогуанил/<br>Рилпивирин         | Рилпивирин ↔<br>(Не е проучвано)                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Макролидни антибиотици                        |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Кларитромицин<br>Еритромицин/<br>Долутегравир | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                           | Когато е възможно, трябва да се обмислят алтернативи като напр. азитромицин.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Кларитромицин<br>Еритромицин/<br>Рилпивирин   | Рилпивирин ↑<br>Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция на рилпивирин. (инхибиране на CYP3A ензимите). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Перорални контрацептиви                                                               |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Етинилестрадиол (ЕЕ) <sup>1</sup> и Норелгестромин (NGMN) <sup>1</sup> / Долутегравир | Долутегравир ↔<br>ЕЕ ↔<br>AUC ↑ 3%<br>C <sub>max</sub> ↓ 1%<br><br>NGMN ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 11%                                                                                               | Долутегравир или рилпивирин не променят плазмените концентрации на етинилестрадиол и норелгестромин (долутегравир) или норетиндрон (рилпивирин) в клинично значима степен. Не се изисква коригиране на дозата на пероралните контрацептиви, когато се използват едновременно с Juluca. |
| Етинилестрадиол (ЕЕ) <sup>1</sup> и Норетиндрон <sup>1</sup> / Рилпивирин             | Рилпивирин ↔*<br>ЕЕ ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↑ 17%<br><br>Норетиндрон ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>*на базата на исторически контроли            |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Аналгетици                                                                            |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Метадон/<br>Долутегравир <sup>1</sup>                                                 | Долутегравир ↔<br>Метадон ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↔ 0%<br>Cτ ↓ 1%                                                                                                                                   | Не се изисква коригиране на дозата при започване на едновременно приложение на метадон с долутегравир/рилпивирин. Въпреки това се препоръчва клинично проследяване, тъй като при някои пациенти може да се наложи коригиране на поддържащата терапия с метадон.                        |
| Метадон/<br>Рилпивирин <sup>1</sup>                                                   | Рилпивирин:<br>AUC: ↔*<br>C <sub>min</sub> : ↔*<br>C <sub>max</sub> : ↔*<br><br>R(-) метадон:<br>AUC: ↓ 16%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 22%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 14%<br><br>*на базата на исторически контроли |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Парацетамол/<br>Долутегравир                                                          | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                            | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Парацетамол /<br>Рилпивирин <sup>1,2</sup>                                            | Рилпивирин<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↑ 26%<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>Парацетамол<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                        |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антикоагуланти                              |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                        |
| Дабигатран етексилат/<br>Долутегравир       | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                   | Комбинацията долутегравир/рилпивирин с дабигатран етексилат трябва да се използва с повишено внимание. |
| Дабигатран етексилат/<br>Рилпивирин         | Рилпивирин ↔<br>Не е проучвано.<br>Дабигатран етексилат ↑<br>Не може да се изключи<br>риск от повишаване на<br>плазмените<br>концентрации на<br>дабигатран<br>(инхибиране на<br>интестиналния P-gp). |                                                                                                        |
| Инхибитори на HMG CO-A редуктазата          |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                        |
| Аторвастатин/<br>Долутегравир               | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                   | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                    |
| Аторвастатин/<br>Рилпивирин <sup>1,2</sup>  | Рилпивирин<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↓ 9%<br><br>Аторвастатин<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>C <sub>max</sub> ↑ 35%                                                  |                                                                                                        |
| Инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE-5) |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                        |
| Силденафил /<br>Долутегравир                | Долутегравир ↔                                                                                                                                                                                       | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                    |
| Силденафил/<br>Рилпивирин <sup>1,2</sup>    | Рилпивирин<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>Силденафил<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔                                                              |                                                                                                        |
| Варденафил<br>Тадалафил/<br>Долутегравир    | Долутегравир ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                   | Не се изисква коригиране на дозата.                                                                    |
| Варденафил<br>Тадалафил/<br>Рилпивирин      | Рилпивирин ↔<br>(Не е проучвано)                                                                                                                                                                     |                                                                                                        |

<sup>1</sup> Взаимодействието между долутегравир и/или рилпивири и лекарствения продукт е оценено в клинично проучване. Всички други посочени лекарствени взаимодействия са теоретично очаквани.

<sup>2</sup> Това проучване за взаимодействия е проведено с доза рилпивири, по-висока от препоръчаната доза, за да се оцени максималният ефект върху едновременно прилагания лекарствен продукт.

NA = неприложимо

## Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Налични са ограничени данни за потенциала за фармакодинамично взаимодействие между рилпивириин и лекарствени продукти, които удължават QTc интервала на ЕКГ. В проучване със здрави доброволци, при дози на рилпивириин (75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно), надвишаващи терапевтичната доза, се наблюдава удължаване на QTc интервала на ЕКГ (вж. точка 5.1). Долутегравир/рилпивириин трябва да се прилага с повишено внимание при едновременна употреба с лекарствен продукт с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

По време на бременност са наблюдавани по-ниски експозиции на долутегравир и рилпивириин (вж. точки 5.1, 5.2). При клинични проучвания фаза 3 по-ниската експозиция на рилпивириин, подобна на наблюдаваната по време на бременност, е била свързана с повишен риск от вирусологичен неуспех. Употребата на Juluca по време на бременност не се препоръчва.

Голям обем данни при бременни жени (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност с експозиция) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, свързана с долутегравир. Неголям обем данни при бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на рилпивириин.

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност с експозиция) от употребата на тази двойна комбинация по време на бременност.

Безопасността и ефикасността на терапия с двойната комбинация долутегравир + рилпивириин по време на бременност не са проучвани.

Две големи проучвания с проследяване на изхода от бременността (за изхода на повече от 14 000 случая на бременност) в Ботсвана (Tseramo) и Есватини, и други източници, не показват повишен риск от дефекти на невралната тръба след експозиция на долутегравир.

Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5 до 1 случай на 1 000 живородени (0,05 – 0,1%).

Данните от проучването Tseramo не показват значима разлика в честотата на дефекти на невралната тръба (0,11%) при деца, чиито майки по време на зачеването са приемали долутегравир (повече от 9 400 бременности с експозиция), в сравнение с прилагалите несъдържащи долутегравир антиретровирусни схеми по време на зачеването (0,11%) или в сравнение с жени без HIV (0,07%).

Данните от проучването в Есватини показват еднаква честота на дефекти на невралната тръба (0,08%) при деца, чиито майки по време на зачеването са приемали долутегравир (повече от 4 800 бременности с експозиция), и децата на жени без HIV (0,08%).

Анализираните данни от Регистъра на бременност при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry – APR) от повече от 1 000 случая на бременност с лечение с долутегравир в първия триместър и от между 300 и 1 000 случая на бременност с лечение с рилпивириин в първия триместър не показват повишен риск от тежки вродени дефекти, свързани с долутегравир или рилпивириин, в сравнение с честотата в общата популация или при жените с HIV. Липсват или има ограничени данни от APR (за по-малко от 300 случая на бременност с експозиция в първия триместър) от употребата на долутегравир + рилпивириин при бременни жени.

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни с долутегравир не са установени нежелани резултати по отношение на развитието, включително дефекти на невралната тръба. За рилпивиринов проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Долутегравир преминава през плацентата при хора. При бременни жени, инфектирани с HIV, медианата на концентрацията на долутегравир в пъпната връв на фетуса е приблизително 1,3 пъти по-висока в сравнение с плазмената му концентрация в периферната кръв на майката.

Има недостатъчна информация за ефектите на долутегравир върху новородените.

#### Кърмене

Не е известно дали рилпивиринов се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на рилпивиринов в млякото. Малко количество долутегравир се екскретира в кърмата (установената медиана на съотношението кърма/плазма на майката за долутегравир е 0,033). Има недостатъчна информация за ефектите на долутегравир при новородени/кърмачета.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравир или рилпивиринов върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучвания при животни не показват клинично значими ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Juluca не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение със съставките на Juluca са съобщавани умора, замаяност и сънливост. При оценка на способността на пациента за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежелани реакции на Juluca.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при Juluca (от клиничните изпитвания – вж. точка 5.1) са диария (2%) и главоболие (2%).

Най-тежката нежелана реакция, свързана с лечението с долутегравир (от сборните данни от клинични проучвания Фаза IIb и Фаза III), наблюдавана при един отделен пациент, е реакция на свръхчувствителност, включваща обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Източниците на информация за базата данни относно безопасността включват 2 еднакви рандомизирани открити проучвания SWORD-1 и SWORD-2 (вж. точка 5.1), сборни проучвания за отделните съставки и постмаркетинговият опит.

Нежеланите реакции, за които се счита, че е поне възможно да са свързани с лечението с активните вещества на Juluca, от клинични изпитвания и пост-маркетингов опит, са изброени в Таблица 2 по системо-органен клас и честота. Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ),

много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции при Juluca въз основа на клинични проучвания и постмаркетингов опит с Juluca и с отделните активни вещества на Juluca**

| Системо-органен клас                   | Категория по честота <sup>1</sup> | Нежелани лекарствени реакции                                                                                                                  |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | чести                             | намален брой бели кръвни клетки<br><br>понижен хемоглобин<br><br>намален брой тромбоцити                                                      |
|                                        | с неизвестна честота              | сидеробластна анемия <sup>2</sup>                                                                                                             |
| Нарушения на имунната система          | нечести                           | свръхчувствителност (вж. точка 4.4)                                                                                                           |
|                                        | с неизвестна честота              | синдром на имунна реактивация                                                                                                                 |
| Нарушения на метаболизма и храненето   | много чести                       | повишен общ холестерол (на гладно)<br><br>повишен LDL холестерол (на гладно)                                                                  |
|                                        | чести                             | намален апетит                                                                                                                                |
|                                        |                                   | повишени триглицериди (на гладно)                                                                                                             |
| Психични нарушения                     | много чести                       | безсъние                                                                                                                                      |
|                                        | чести                             | необичайни сънища<br><br>депресия<br><br>нарушения на съня<br><br>потиснато настроение<br><br>тревожност                                      |
|                                        | нечести                           | суицидни мисли или опит за самоубийство (особено при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване), пристъп на паника |
|                                        | редки                             | извършено самоубийство (по-специално при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване)                                |
|                                        |                                   |                                                                                                                                               |
| Нарушения на нервната система          | много чести                       | главоболие<br><br>замаяност                                                                                                                   |
|                                        | чести                             | сънливост                                                                                                                                     |
| Стомашно-чревни нарушения              | много чести                       | гадене<br><br>повишена панкреатична амилаза<br><br>диария                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | чести       | болка в корема<br><br>повръщане<br><br>флатуленция<br><br>повишена липаза<br><br>кореман дискомфорт<br><br>болка високо в корема<br><br>сухота в устата |
| Хепатобилиарни нарушения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | много чести | повишени трансаминази (повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST))                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | чести       | повишен билирубин                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | нечести     | хепатит                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | редки       | остра чернодробна недостатъчност <sup>3</sup>                                                                                                           |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | чести       | обрив<br><br>сърбеж                                                                                                                                     |
| Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | нечести     | артралгия<br><br>миалгия                                                                                                                                |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | чести       | умора                                                                                                                                                   |
| Изследвания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | чести       | повишени стойности на креатин фосфокиназа (CPK), повишено тегло                                                                                         |
| <sup>1</sup> Честотите са определени на базата на максималните честоти, наблюдавани в сборните проучвания SWORD или в проучванията с отделните активни вещества.<br><sup>2</sup> При терапевтични схеми, съдържащи долутегравир, е съобщавана обратима сидеробластна анемия. Не е ясен приносът на долутегравир за тези случаи.<br><sup>3</sup> Тази нежелана реакция е установена при постмаркетингово наблюдение на долутегравир в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Категорията на честота „редки“ е оценена на базата на постмаркетингови съобщения. |             |                                                                                                                                                         |

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Промени в лабораторните биохимични показатели*

Долутегравир или рилпивирин се свързват с повишени стойности на серумния креатинин през първата седмица от лечението, когато се прилагат с други антиретровирусни лекарствени продукти. Повишения на серумния креатинин настъпват през първите четири седмици от лечението с долутегравир/рилпивирин и остават стабилни до 148 седмици. След 148 седмици лечение се наблюдава средна промяна от изходното ниво от 9,86  $\mu\text{mol/l}$  (SD 10,4  $\mu\text{mol/l}$ ). Тези промени са свързани с инхибиране на активния транспорт и не се считат за клинично значими, тъй като не отразяват промяна в степента на гломерулна филтрация.

##### *Метаболитни показатели*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране с долутегравир или рилпивири, освен тези, изброени като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране на долутегравир/рилпивири. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо наблюдение, включително проследяване на жизнените показатели и ЕКГ (QT интервал) при нужда. Тъй като долутегравир и рилпивири се свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно диализата да доведе до значително отстраняване на активните вещества.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR21

#### Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), което е от съществено значение за цикъла на репликация на HIV.

Рилпивири е диарилпиримидинов нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI) на HIV-1. Действието на рилпивири се медира от неконкурентно инхибиране на обратната транскриптаза (RT) на HIV-1. Рилпивири не инхибира човешките клетъчни ДНК-полимерази  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ .

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Антивирусна активност в клетъчна култура*

IC<sub>50</sub> за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на моноклеарни клетки от периферна кръв (PBMC), е 0,5 nM, а при използване на MT-4 клетки, е в диапазон 0,7-2 nM. Сходни IC<sub>50</sub> стойности са наблюдавани за клинични изолати без някаква съществена разлика между отделните подтипове; в панел от 24 HIV-1 изолата от подтип A, B, C, D, E, F и G и група O, средната стойност на IC<sub>50</sub> е 0,2 nM (диапазон 0,02-2,14). Средната IC<sub>50</sub> стойност за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (диапазон 0,09-0,61).

Рилпивири демонстрира активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 при остро инфектирана Т-клетъчна линия с медиана на IC<sub>50</sub> стойността за HIV-1/PIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Рилпивири показва ограничена *in vitro* активност срещу HIV-2 със IC<sub>50</sub> стойности, вариращи от 2 510 до 10 830 nM.

Рилпивирин също така показва антивирусна активност срещу широк панел от HIV-1 група М (подтип А, В, С, D, F, G, H) първични изолати с IC<sub>50</sub> стойности, вариращи от 0,07 до 1,01 nM и група О първични изолати с EC<sub>50</sub> стойности, вариращи от 2,88 до 8,45 nM.

#### *Ефект на човешки серум и серумни протеини*

В 100% човешки серум, средното изместване на протеини за долутеграви́р е 75 пъти, което води до коригирана стойност за протеините IC<sub>90</sub> от 0,064 µg/ml.

Понижение в антивирусната активност на рилпивирин се наблюдава при наличие на 1 mg/ml алфа-1 кисел гликопротеин, 45 mg/ml човешки серумен албумин и 50% човешки серум, демонстрирано чрез медианите на IC<sub>50</sub> стойностите, съответно 1,8, 39,2 и 18,5.

#### Резистентност

##### *Резистентност in vitro*

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. За долутеграви́р, при използване на лабораторен щам HIV-1 ПІВ по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно, със субституции на позиции S153Y и F. Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутеграви́р в клиничните проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани интегразни мутации E92Q (3-кратна промяна) и G193E (3-кратна промяна). Тези мутации са селектирани при пациенти с предшестваща резистентност към ралтеграви́р, които след това са лекувани с долутеграви́р (изброени като вторични мутации за долутеграви́р).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип В, при всички пет изолата е наблюдавана мутация R263K (след 20 седмици и след това). При изолати подтип С (n=2) и А/Г (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата. R263K е съобщена при двама отделни пациенти с подтип В и подтип С в клиничната програма фаза ІІІ за вече лекувани с антиретровирусна терапия и нелекувани с интегразни инхибитори, но без ефекти върху чувствителността към долутеграви́р *in vitro*. G118R намалява чувствителността към долутеграви́р при място-насочени мутантни форми (10-кратна промяна), но не е установена при пациенти, приемащи долутеграви́р по програмата във Фаза ІІІ.

Първични мутации за ралтеграви́р/елвитеграви́р (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не повлияват чувствителността към долутеграви́р *in vitro* като единични мутации. Когато мутации, изброени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтеграви́р/елвитеграви́р), се включат към първичните мутации (с изключение на Q148) в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутеграви́р остава на същото или близко ниво до дивия тип. В случай на вируси с Q148 мутация, с нарастването на броя на вторичните мутации се наблюдава повишаване на промяната в чувствителността на долутеграви́р. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е в съответствие с *in vitro* пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432 с място-насочени мутантни форми на N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (кратната промяна не се променя и е около 1). За разлика от това, при започване на пасажа с мутантни форми с мутация Q148H (1-кратна промяна), са наблюдавани различни вторични мутации, свързани с ралтеграви́р с последващо повишаване на кратната промяна до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (кратна промяна спрямо див тип вирус) не е определена; генотипната резистентност е по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Щамове, резистентни към рилпивирин, са селектирани в клетъчна култура, като се започва от див тип HIV-1 с различен произход и подтипове, както и NNRTI-резистентен HIV-1. Най-често наблюдаваните субституции на аминокиселини, които възникват, са: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I. Счита се, че има резистентност към

рилпивирин, когато кратната промяна на EC<sub>50</sub> стойността е над биологичната прагова стойност (biological cut-off, BCO) в анализа.

#### Резистентност *in vivo*

През 48 седмици при сравнителни данни двама участника, приемащи долутегравир плюс рилпивирин и двама участника, продължаващи настоящата си антиретровирусна схема на лечение (current antiretroviral regimen, CAR), са имали потвърден вирусологичен неуспех, довел до критерии за отпадане (confirmed virologic withdrawal, CVW) в сборните проучвания SWORD-1 (201636) и SWORD-2 (201637). Общо 11 участника, приемащи долутегравир плюс рилпивирин, отговарят на критериите за отпадане през седмица 148, вижте таблица 3. Субституциите E138E/A и M230M/L, свързани с NNRTI, са установени съответно при трима, и при двама участника по време на отпадането.

**Таблица 3: Обобщение на резистентността по лекарствен клас за участниците с прекратено участие поради потвърден вирусологичен неуспех във фазите на ранна и късна смяна на лечението в проучванията SWORD**

| Схема /<br>Експозиция<br>на<br>лечението<br>(седмици)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | HIV-1 РНК (копия/ml)<br>(времева точка) |                    | Мутация по лекарствен клас<br>мутация (FC)*** |                           |                 |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                         |                    | INI                                           |                           | NNRTI           |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SVW                                     | CVW**              | BL                                            | VW                        | BL              | VW                                  |
| DTG+RPV /<br>36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 88<br>(Wk24)                            | 466<br>(Wk24UNS)   | G193E                                         | G193E<br>(1,02)           | няма            | няма                                |
| DTG+RPV /<br>47                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 059 771<br>(Wk36)                     | 1018<br>(Wk36UNS)  | няма                                          | няма                      | няма            | K101K/E<br>(0,75)                   |
| DTG+RPV /<br>21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 162<br>(Wk64)                           | 217<br>(Wk76)      | L74I                                          | NR                        | V108I           | NR                                  |
| DTG+RPV /<br>17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 833<br>(Wk64)                           | 1174<br>(Wk64UNS)  | N155N/H<br>G163G/R                            | V151V/I<br>(NR)           | няма            | няма                                |
| DTG+RPV /<br>88                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 278<br>(Wk76)                           | 2571<br>(Wk88)     | няма                                          | няма                      | няма            | E138E/A<br>(1,61)                   |
| DTG+RPV /<br>92                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 147<br>(Wk88)                           | 289<br>(Wk88UNS)   | ND                                            | няма                      | NR              | K103N<br>(5,24)                     |
| DTG+RPV /<br>105                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 280<br>(Wk88)                           | 225<br>(Wk100)     | няма                                          | няма                      | няма            | няма                                |
| DTG+RPV /<br>105                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 651<br>(Wk100)                          | 1105<br>(Wk100UNS) | G193E                                         | NR                        | K101E,<br>E138A | K101E,<br>E138A,<br>M230M/L<br>(31) |
| DTG+RPV /<br>120                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 118<br>(Wk112)                          | 230<br>(Wk112UNS)  | E157Q<br>G193E,<br>T97T/A                     | E157Q,<br>G193E<br>(1,47) | няма            | M230M/L<br>(2)                      |
| DTG+RPV /<br>101                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4294<br>(Wk136)                         | 7247<br>(Wk136UNS) | NR                                            | NR                        | NR              | E138A,<br>L100L/I<br>(4,14)         |
| <p>* Тестването за резистентност към момента на вирусологичния неуспех не е успешно при един участник, поради което данните не са включени в тази таблица.</p> <p>** Критериите за CVW са вирусен товар <math>\geq 50</math> копия/ml в две последователни проби, взети след ден 1, като вирусният товар във втората проба е <math>&gt;200</math> копия/ml.</p> <p>*** Изследването на изходно ниво предоставя само генотипни данни, но не и фенотипни данни.</p> |                                         |                    |                                               |                           |                 |                                     |

CAR = текуща антиретровирусна схема на лечение; DTG+RPV = долутегравир плюс рилпивирин  
SVW (suspected virologic withdrawal criteria) = критерии за прекратяване на участието поради предполагаем вирусологичен неуспех; CVW (confirmatory virologic withdrawal criteria) = критерии за прекратяване на участието поради потвърден вирусологичен неуспех;  
BL = резултати от тестване за резистентност на изходно ниво; VW = резултати от тестването за резистентност, когато са изпълнени критериите за CVW; Wk = седмица;  
UNS = непланирано посещение; "ND" тестване на изходно ниво не е извършено, тъй като не са взети проби за определяне на моноядрени клетки в периферна кръв/кръвни проби;  
"няма" показва, че не се наблюдава резистентност; "NR" показва, че поради неуспех на анализа или липса на проба не са съобщени данни.

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравир + 2 NRTI във фаза IIb и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа на интегразните инхибитори или към класа на NRTI (n=876, проследяване за 48-96 седмици).

При пациенти с предходни неуспешни терапии, но без предшестващо лечение с класа на интегразните инхибитори (проучване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор, са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравир, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция, с максимална кратна промяна 1,93 пъти, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция, с максимална кратна промяна 0,92 пъти и един участник е имал предшестващи интегразни мутации и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с вирус, резистентен към интегразен инхибитор, чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж. по-горе).

В проучванията фаза III с рилпивирин, в сборния анализ на резистентността на 48-ма седмица, направен при пациенти без предшестващо лечение, при 62 (от общо 72) случая на вирусологичен неуспех в рамото на рилпивирин има данни относно резистентността на изходно ниво и към момента на неуспеха. При този анализ мутациите, свързани с резистентност (resistance-associated mutations, RAM), и съответно свързани с резистентност към NNRTI, които се развиват при поне 2 случая на вирусологичен неуспех на рилпивирин, са: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. В проучванията наличието на мутации V90I и V189I на изходно ниво, не повлиява отговора. Субституцията E138K се появява най-често по време на лечение с рилпивирин, обикновено в комбинация със субституцията M184I. В анализа на 48-ма седмица, 31 от 62 вирусологични неуспеха на рилпивирин имат едновременно NNRTI и NRTI мутации, свързани с резистентност; 17 от тези 31 имат комбинация от E138K и M184I. Най-честите мутации са едни и същи в анализите на 48-ма седмица и 96-та седмица. В анализа от 48-ма до 96-та седмица, са настъпили допълнително 24 (3,5%) и 14 (2,1%) вирусологични неуспеха съответно в рамото на рилпивирин и в рамото на ефавиренц.

### Кръстосана резистентност

#### *Вирус с място-насочени INI мутации*

Активността на долутегравир е определена спрямо панел от 60 INI-резистентни HIV-1 вируси с място-насочени мутации (28 с единични субституции и 32 с 2 или повече субституции). Единичните субституции, свързани с INI резистентност, T66K, I151L и S153Y водят до повече от 2-кратно намаляване на чувствителността към долутегравир (диапазон: 2,3-кратно до 3,6-кратно спрямо стандарт). Комбинации на множествени субституции T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R или K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 и субституции при E138/G140/Q148 показват повече от 2-кратно намаляване на чувствителността към долутегравир (диапазон: 2,5-кратно до 21-кратно спрямо стандарт).

### *Вирус с място-насочени NNRTI мутации*

В панел от 67 HIV-1 рекомбинантни лабораторни щамове със субституция на една аминокиселина в обратната транскриптаза (RT) на позиции, свързани с резистентност към NNRTI, включително най-често срещаните K103N и Y181C, рилпивириин демонстрира антивирусна активност (кратната промяна  $\leq$  биологичната прагова стойност,  $FC \leq BCO$ ) спрямо 64 (96%) от тези щамове. Субституциите на една аминокиселина, свързани със загубата на чувствителност към рилпивириин, са: K101P, Y181I и Y181V. Субституцията K103N само по себе си не води до намалена чувствителност към рилпивириин, но комбинацията от K103N и L100I води до 7-кратно намаление на чувствителността към рилпивириин.

Вземайки предвид всички налични *in vitro* и *in vivo* данни, следните субституции на аминокиселини, когато присъстват на изходно ниво, е вероятно да повлияят на активността на рилпивириин: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I или M230L.

### *Рекомбинантни клинични изолати*

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравир, от пациенти, лекувани с ралтегравир, са анализирани за чувствителност към долутегравир. Долутегравир показва кратна промяна  $<10$  срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

Рилпивириин запазва чувствителност (кратната промяна  $\leq$  биологичната прагова стойност,  $FC \leq BCO$ ) срещу 62% от 4786 HIV-1 рекомбинантни клинични изолати, резистентни към ефавиренц и/или невирапин.

### *Нелекувани досега HIV-1 инфектирани възрастни пациенти*

В сборните анализи за вирусологичен неуспех на 96-та седмица, при вирусен товар на изходно ниво  $\leq 100\,000$  копия/ml и резистентност към рилпивириин ( $n = 5$ ), участниците имат кръстосана резистентност към ефавиренц ( $n = 3$ ), етравирин ( $n = 4$ ) и невирапин ( $n = 1$ ).

### Ефекти върху електрокардиограмата

Ефектът на рилпивириин в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно върху QTcF интервала е оценен в рандомизирано, плацебо- и активно- (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано, кръстосано проучване при 60 здрави възрастни, с 13 измервания в рамките на 24 часа в стационарно състояние. Рилпивириин в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала.

При проучването на дози рилпивириин, надвишаващи терапевтичната, 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно при здрави възрастни, максималните средни съпоставени по време (горна граница на 95% доверителен интервал) разлики в QTcF интервала, в сравнение с плацебо, след корекция спрямо изходните стойности, са съответно 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) ms. Приложението на рилпивириин 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно в стационарно състояние води до средна  $C_{max}$ , която съответно е приблизително 2,6 пъти и 6,7 пъти по-висока от средната  $C_{max}$  в стационарно състояние, наблюдавана при препоръчителната доза рилпивириин от 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани значими ефекти на долутегравир върху QTc интервала при дози, надвишаващи клиничната доза приблизително 3 пъти.

### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на преминаване от една антиретровирусна схема (съдържаща 2 NRTI плюс един INI или плюс един NNRTI, или плюс един PI) към двойна схема, състояща се от долутегравир 50 mg и рилпивириин 25 mg, са оценени в 2 еднакви 148-седмични рандомизирани отворени многоцентрови паралелногрупови проучвания за неинфериорност SWORD-1 (201636) и SWORD-2 (201637). Участниците са включвани, ако са били на своята първа или втора антиретровирусна терапевтична схема без анамнеза за вирусологичен неуспех,

не са имали подозирана или известна резистентност към антиретровирусно лекарство и са били със стабилна вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) в продължение на най-малко 6 месеца преди скрининга. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да продължат текущата си антиретровирусна схема на лечение (current antiretroviral regimen, CAR) или да преминат на схема с двете активни вещества долутегравир плюс рилпивириин, приемани веднъж дневно. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията SWORD е процентът на участниците с HIV-1 РНК <50 копия/ml в плазмата на 48-ма седмица (Snapshot алгоритъм за ИТТ-Е популацията).

В сборния анализ на изходно ниво характеристиките са сходни между терапевтичните рамена с медиана на възрастта на участниците 43 години (28% 50-годишни или по-възрастни; 3% 65-годишни или по-възрастни), 22% жени, 20%, които не са от бялата раса и 77% са били CDC Клас А. Медианата на броя на CD4+ клетките е около 600 клетки на mm<sup>3</sup>, като 11% са с брой CD4+ клетки под 350 клетки на mm<sup>3</sup>. В сборния анализ 54%, 26% и 20% от участниците са приемали на изходно ниво съответно NNRTI, PI или INI като трети клас лекарствен продукт, преди рандомизацията.

Сборният първичен анализ показва неинфериорност на долутегравир плюс рилпивириин спрямо CAR, като 95% от участниците в двете рамена са постигнали първичната крайна точка от <50 копия/ml HIV-1 РНК в плазмата на 48-ма седмица, въз основа на Snapshot алгоритъма (Таблица 4).

Първичната крайна точка и други крайни резултати (включително крайни резултати по ключови основни ковариати) за сборните проучвания SWORD-1 и SWORD-2, са показани в Таблица 4.

**Таблица 4: Вирусологични резултати на 48-ма седмица при рандомизираното лечение (Snapshot алгоритъм)**

|                                                                                | Сборни данни от SWORD-1 и SWORD-2*** |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                | DTG + RPV<br>N=513<br>n (%)          | CAR<br>N=511<br>n (%) |
| <b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml</b>                                               | 486 (95%)                            | 485 (95%)             |
| <b>Разлика в лечението*</b>                                                    | -0,2 (-3,0; 2,5)                     |                       |
| <b>Вирусологично неповлияване**</b>                                            | 3 (<1%)                              | 6 (1%)                |
| <u>Причини</u>                                                                 |                                      |                       |
| Данни в прозореца, които не са <50 копия/ml                                    | 0                                    | 2 (<1%)               |
| Прекратено поради липса на ефикасност                                          | 2 (<1%)                              | 2 (<1%)               |
| Прекратено по други причини, докато не е <50 копия/ml                          | 1 (<1%)                              | 1 (<1%)               |
| Промяна в ART                                                                  | 0                                    | 1 (<1%)               |
| <b>Без вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица</b>                    | 24 (5%)                              | 20 (4%)               |
| <u>Причини</u>                                                                 |                                      |                       |
| Прекъснато проучване/изпитвано средство поради нежелано събитие или смърт      | 17 (3%)                              | 3 (<1%)               |
| Прекъснато проучване/изпитвано средство по други причини                       | 7 (1%)                               | 16 (3%)               |
| Липсващи данни за този времеви прозорец, но участникът е все още в проучването | 0                                    | 1 (<1%)               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Сборни данни от SWORD-1 и SWORD-2*** |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DTG + RPV<br>N=513<br>n (%)          | CAR<br>N=511<br>n (%) |
| <b>HIV-1 РНК &lt;50 копия/ml по ковариати на изходно ниво</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                      |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                              | n/N (%)               |
| <b>CD4+ на изходно ниво (клетки/mm<sup>3</sup>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                      |                       |
| <350                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 51 / 58 (88%)                        | 46 / 52 (88%)         |
| ≥350                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 435 / 455 (96%)                      | 439 / 459 (96%)       |
| <b>Клас на третия лекарствен продукт на изходно ниво</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                      |                       |
| INI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 99 / 105 (94%)                       | 92 / 97 (95%)         |
| NNRTI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 263 / 275 (96%)                      | 265 / 278 (95%)       |
| PI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 124 / 133 (93%)                      | 128 / 136 (94%)       |
| <b>Пол</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                      |                       |
| Мъжки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 375 / 393 (95%)                      | 387 / 403 (96%)       |
| Женски                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 111 / 120 (93%)                      | 98 / 108 (91%)        |
| <b>Раса</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                      |                       |
| Бяла                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 395 / 421 (94%)                      | 380 / 400 (95%)       |
| Афроамериканска/С африкански произход/друга                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 91 / 92 (99%)                        | 105 / 111 (95%)       |
| <b>Възраст (години)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                      |                       |
| <50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 350 / 366 (96%)                      | 348 / 369 (94%)       |
| ≥50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 136 / 147 (93%)                      | 137 / 142 (96%)       |
| <p>* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори и оценена с използване на граница за неинфериорност от - 8%.</p> <p>** Неинфериорността на долутегравирир плюс рилпивирин спрямо CAR, в дела на участниците, класифицирани като вирусологично неповлияващи се, се показва при граница за неинфериорност от 4%. Коригирана разлика (95% CI) -0,6 (-1,7; 0,6).</p> <p>***Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези от отделните проучвания, при които разликите в дела на участниците, отговарящи на първичната крайна точка от &lt;50 копия/ml HIV-1 РНК в плазмата на 48-ма седмица (на базата на Snapshot алгоритъма) за DTG+RPV спрямо CAR, са -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) за SWORD-1 и 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) за SWORD-2, с предварително определена граница за неинфериорност от -10%.</p> <p>N = Брой участници във всяко терапевтично рамо</p> <p>CAR = Настояща антиретровирусна схема; DTG+RPV = долутегравирир плюс рилпивирин;</p> <p>INI = Интегразен инхибитор; NNRTI = Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза;</p> <p>PI = Протеазен инхибитор</p> |                                      |                       |

На седмица 148 в сборните данни от проучвания SWORD-1 и SWORD-2, 84% от участниците, които са приемали долутегравирир плюс рилпивирин от началото на проучването, имат плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml въз основа на Snapshot алгоритъма. При участниците, които първоначално са останали на своята CAR и са преминали на долутегравирир плюс рилпивирин на седмица 52, 90% имат плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml на седмица 148 въз основа на Snapshot алгоритъма, което е сравнимо с дела (89%) на участниците с отговор, установен на седмица 100 (подобна продължителност на експозицията) при участниците, приемали долутегравирир плюс рилпивирин от началото на проучването.

#### *Ефекти върху костите*

В DEXA подпроучване средната костна минерална плътност (bone mineral density, BMD) нараства от изходно ниво до седмица 48 при участниците, които преминават на долутегравирир плюс рилпивирин (1,34% за бедрената кост и 1,46% за лумбалната част на гръбначния стълб) в сравнение с тези, които продължават на лечение с TDF-съдържаща антиретровирусна схема (0,05% за бедрената кост и 0,15% за лумбалната част на гръбначния стълб). Някакъв благоприятен ефект върху честотата на фрактурите не е изучаван.

## Бременност

Няма налични данни за ефикасност и безопасност за комбинацията на долутегравир и рилпивириин по време на бременност. Рилпивириин в комбинация с основна схема на лечение е оценен в едно клинично проучване при 19 бременни жени по време на второто и третото тримесечие на бременността и в следродилния период. Фармакокинетичните данни показват, че общата експозиция (AUC) на рилпивириин, като част от антиретровирусна схема на лечение, е с приблизително 30% по-ниска по време на бременността, в сравнение с периода след раждането (6-12 седмици). От 12-те участници, завършили проучването, 10 са били със супресия в края на проучването; при другите 2 участници е наблюдавано повишаване на вирусния товар след раждането, като при 1 участника това се дължи на подозрение за субоптимално придържане към лечението. При никое от 10-те бебета, родени от майките, завършили изпитването и за които има данни относно HIV статуса, не е установено предаване от майка на дете. Не се установяват нови находки по отношение на безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на рилпивириин при HIV-1 инфектирани възрастни.

При ограничени данни от малък брой жени, приемали долутегравир 50 mg веднъж дневно, в комбинация с основна схема на лечение, общата експозиция (AUC) на долутегравир е с 37% по-ниска през 2-ро тримесечие на бременността, и с 29% по-ниска през 3-то тримесечие на бременността, в сравнение със следродилния период (6-12 седмици). От 29-те участници, завършили проучването, 27 са били със супресия в края на проучването. Не е установено предаване от майка на дете. Докато за 24 кърмачета е потвърдено, че не са инфектирани, 5 кърмачета са неопределени поради непълни изследвания, вижте точка 5.2.

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Juluca в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на HIV инфекция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Juluca е биеквивалентен на таблетка долутегравир 50 mg и таблетка рилпивириин 25 mg, приети заедно с храна.

Фармакокинетичните свойства на долутегравир са сходни при здрави и HIV-инфектирани лица. Фармакокинетичната вариабилност на долутегравир е ниска до умерена. В проучванията Фаза I при здрави лица, CVb% за AUC и  $C_{max}$  между отделните участници варира от ~20 до 40% и  $St$  варира от 30 до 65% в проучванията. Фармакокинетичната вариабилност на долутегравир между отделните участници е по-висока при HIV-инфектираните в сравнение със здравите лица. Интериндивидуалната вариабилност (CVw%) е по-ниска от вариабилността между отделните участници.

Фармакокинетичните свойства на рилпивириин са оценени при здрави възрастни лица и при възрастни пациенти с HIV-1 инфекция, нелекувани с антиретровирусни средства. Системната експозиция на рилпивириин като цяло е по-ниска при HIV-1 инфектираните пациенти, отколкото при здравите участници.

## Абсорбция

Долутегравир се абсорбира бързо след перорално приложение, с медиана на  $T_{max}$  на 2-рия до 3-тия час след доза в таблетна форма. След перорално приложение максималната плазмена концентрация на рилпивириин обикновено се достига в рамките на 4-5 часа.

Juluca трябва да се приема с храна, за да се постигне оптимална абсорбция на рилпивирин (вж. точка 4.2). Когато Juluca се приема с храна, абсорбцията както на долутеграви́р, така и на рилпиви́рин се повишава. Храни с умерено и високо съдържание на мазнини повишават AUC(0-∞) на долутеграви́р с приблизително 87% и C<sub>max</sub> с приблизително 75%. AUC(0-∞) на рилпиви́рин се повишава с 57% и 72%, а C<sub>max</sub> с 89% и 117%, съответно с храни с умерено и високо съдържание на мазнини, в сравнение с прием на гладно. Приемът на Juluca на гладно или само с богата на протеини хранителна напитка може да доведе до понижени плазмени концентрации на рилпиви́рин, което потенциално би могло да намали терапевтичния ефект на Juluca.

Абсолютната бионаличност на долутеграви́р и рилпиви́рин не е установена.

### Разпределение

Въз основа на *in vitro* данни долутеграви́р се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Привидният обем на разпределение при HIV-инфектирани пациенти, е 17 l до 20 l, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ. Свързването на долутеграви́р с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутеграви́р. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутеграви́р в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерено чернодробно увреждане.

Долутеграви́р се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). При 13 участници без предшестваща терапия на стабилен режим на лечение с долутеграви́р плюс абакави́р/ламивудин, концентрацията на долутеграви́р в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на несвързаното вещество и е над IC<sub>50</sub>).

Долутеграви́р се открива в женските и мъжките полови пътища. AUC в цервикавагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. AUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

Рилпиви́рин се свързва с плазмените протеини *in vitro* приблизително в 99,7%, предимно с албумин. Разпределението на рилпиви́рин в различни от плазмата компартменти (напр. цереброспинална течност, секрети на гениталните пътища) не е изследвано при човека.

### Биотрансформация

Долутеграви́р се метаболизира главно чрез глюкурониране посредством UGT1A1 и в много малка степен посредством CYP3A. Долутеграви́р е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминиране на непромененото активно вещество е в ниска степен (<1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени в изпражненията. Не е известно дали цялото или част от това количество се дължи на неабсорбирано активно вещество или на билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното съединение. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината, главно под формата на етер глюкуронид на долутеграви́р (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, получен при окисление на бензиловия въглерод (3,0% от общата доза).

*In vitro* опити показват, че рилпиви́рин претърпява основно оксидативен метаболизъм, медиран от системата на CYP3A.

## Лекарствени взаимодействия

*In vitro* долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) на ензимите цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридин дифосфат глюкуронил трансфераза (UGT)1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на основни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

*In vitro* долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

## Елиминиране

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 l/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Терминалният елиминационен полуживот на рилпивириин е приблизително 45 часа. След единична доза  $^{14}C$ -рилпивириин, приложен перорално, средно 85% и 6,1% от радиоактивността може да се отдели съответно в изпражненията и урината. В изпражненията непромененият рилпивириин съставлява средно 25% от приложената доза. В урината са установени само незначителни следи непроменен рилпивириин (< 1% от дозата).

## Специални популации пациенти

### *Педиатрична популация*

Нито Juluca, нито комбинацията долутегравир и рилпивириин като самостоятелни активни вещества са проучвани при деца. Поради недостатъчни данни препоръки за дозировка при педиатрични пациенти не могат да бъдат дадени (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на долутегравир при 10 инфектирани с HIV-1 юноши, с предшестваща експозиция на антиретровирусна терапия (на възраст 12 до <18 години и с тегло  $\geq 40$  kg) показва, че перорално приложен долутегравир 50 mg веднъж дневно, води до експозиция на долутегравир, сравнима с тази, наблюдавана при възрастни, приемали перорално долутегравир 50 mg веднъж дневно. Направена е оценка на фармакокинетиката при 11 деца на възраст 6 до 12 години, която показва, че доза 25 mg веднъж дневно при пациенти с тегло най-малко 20 kg и доза 35 mg веднъж дневно при пациенти с тегло най-малко 30 kg, водят до експозиция на долутегравир, съпоставима с тази при възрастни.

Фармакокинетиката на рилпивириин при 36 HIV-1 инфектирани юноши без предшестваща антиретровирусна терапия, приемали рилпивириин 25 mg веднъж дневно, е сравнима с тази при HIV-1 инфектирани възрастни, без предшестваща терапия, приемали рилпивириин 25 mg веднъж дневно. Няма влияние на теглото върху фармакокинетиката на рилпивириин при педиатрични пациенти в проучване C213 (33 до 93 kg), подобно на това, което се наблюдава при възрастни.

### *Старческа възраст*

Популационен фармакокинетичен анализ с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни показва, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозициите на долутегравир или рилпивириин. Фармакокинетичните данни при лица на възраст >65 години са много ограничени.

### *Бъбречно увреждане*

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на долутегравир е проведено при лица с тежко бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) и техните съответни здрави контроли. Експозицията на долутегравир намалява с приблизително 40% при лица с тежко бъбречно увреждане.

Механизмът на намаляването е неизвестен. Фармакокинетиката на рилпивирин не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Елиминирането на рилпивирин през бъбреците е незначително. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Долутеграви́р/рилпивирин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест, тъй като плазмените концентрации на рилпивирин може да бъдат повишени в резултат на промяна на лекарствената абсорбция, разпределението и/или метаболизма като следствие от бъбречната дисфункция. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест комбинацията от долутеграви́р/рилпивирин с мощен инхибитор на СYP3A трябва да се прилага само ако ползата надвишава риска. Долутеграви́р/рилпивирин не е проучван при пациенти на диализа. Тъй като долутеграви́р и рилпивирин се свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно те да бъдат значително отстранени с хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Долутеграви́р и рилпивирин се метаболизират и елиминират главно през черния дроб. Единична доза от 50 mg долутеграви́р е приложена на 8 участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh score B) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутеграви́р в плазмата е сходна, при участниците с умерено чернодробно увреждане е наблюдавано 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на несвързан долутеграви́р, в сравнение със здравите контроли.

В проучване за рилпивирин, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score A) спрямо 8 съответни контроли, и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh score B) спрямо 8 съответни контроли, експозицията при многократно приложение на рилпивирин е с 47% по-висока при пациенти с леко чернодробно увреждане и с 5% по-висока при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Не може да се изключи обаче значително повишаване на експозицията на фармакологично активния, несвързан рилпивирин при умерено чернодробно увреждане.

Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Долутеграви́р/рилпивирин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на долутеграви́р или рилпивирин не е проучван, поради което долутеграви́р/рилпивирин не се препоръчва при тези пациенти.

#### *Пол*

Популационни фармакокинетични анализи от проучвания с отделните компоненти показват, че полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиките на долутеграви́р и рилпивирин.

#### *Раса*

Не са установени клинично значими фармакокинетични разлики за долутеграви́р или рилпивирин по отношение на расата.

#### *Коинфекция с хепатит В или С*

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че коинфекцията с вируса на хепатит С няма клинично значим ефект върху експозицията на долутеграви́р или рилпивирин. Лица с коинфекция с хепатит В или инфекция с хепатит С, нуждаещи се от анти-HCV терапия, са изключени от проучванията с двойната комбинация на долутеграви́р и рилпивирин.

#### *Бременност и следродилен период*

Няма налични фармакокинетични данни за комбинацията на долутеграви́р с рилпивирин по време на бременност. При ограничени данни от малък брой жени в проучването

ИМРААСТ P1026, приемащи долутегравир 50 mg веднъж дневно, през 2-рото тримесечие на бременността средните интраиндивидуални стойности на  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  и  $C_{24h}$  на общия долутегравир са съответно с 26%, 37% и 51% по-ниски в сравнение със следродилния период; през 3-то тримесечие на бременността стойностите на  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  и  $C_{min}$  са съответно с 25%, 29% и 34% по-ниски в сравнение със следродилния период (вж. точка 4.6).

При жени, приемащи рилпивири 25 mg веднъж дневно, по време на 2-рото тримесечие на бременността средните интраиндивидуални стойности на  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  и  $C_{min}$  на общия рилпивири са съответно с 21%, 29% и 35% по-ниски в сравнение със следродилния период; през 3-то тримесечие на бременността стойностите на  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  и  $C_{min}$  са съответно с 20%, 31% и 42% по-ниски в сравнение със следродилния период (вж. точка 4.6).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за долутегравир и рилпивири не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Долутегравир не е канцерогенен в дългосрочни проучвания при животни, но рилпивири причинява увеличаване на случаите на хепатоцелуларни неоплазми при мишки, което може да е видовоспецифично.

#### Проучвания за репродуктивна токсичност

При проучвания за репродуктивна токсичност при животни е установено, че долутегравир преминава през плацентата.

Долутегравир не оказва влияние върху фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции, 33 пъти по-високи от експозицията при хора, определена като AUC при клиничната доза 50 mg.

Перорално приложение на долутегравир при бременни плъхове не показва токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност (38 пъти клиничната експозиция при хора при доза 50 mg, въз основа на AUC).

Перорално приложение на долутегравир при бременни зайци не показва токсичност за развитието или тератогенност (0,56 пъти клиничната експозиция при хора при доза 50 mg, въз основа на AUC).

Проучвания с рилпивири при плъхове и зайци не показват тератогенност или данни за значима токсичност за ембриона или фетуса, нито ефект върху репродуктивната функция при експозиции съответно 15 и 70 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната доза 25 mg веднъж дневно.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката

Манитол (E421)  
Магнезиев стеарат  
Микрокристална целулоза  
Повидон (K29/32)  
Натриев нишестен гликолат  
Натриев стеарилфумарат  
Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий  
Повидон (К30)  
Полисорбат 20  
Силифицирана микрокристална целулоза

#### Таблетна обвивка

Поли(винилов алкохол) - частично хидролизиран  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Талк  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова запушалка, защитена от деца, с полиетилен-съдържащо индукционно термозапечатано покритие. Всяка опаковка съдържа една бутилка с 30 филмирани таблетки и сушител.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки. Всяка опаковка от 30 филмирани таблетки съдържа сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1282/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 май 2018 г.

Дата на последно подновяване: 12 януари 2023 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero  
Burgos  
Испания

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (САМО ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Juluca 50 mg/25 mg филмирани таблетки  
долутегравир/рилпивирин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.  
За повече информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1282/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

juluca

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (САМО ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Juluca 50 mg/25 mg филмирани таблетки  
долутегравир/рилпивирин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.  
За повече информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1282/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

juluca

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX – КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Juluca 50 mg/25 mg филмирани таблетки  
долутегравир/рилпивирин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.  
За повече информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки. Компонент на груповата опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1282/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

juluca

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Juluca 50 mg/25 mg филмирани таблетки  
долутегравир/рилпивирин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.  
За повече информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Juluca 50 mg/25 mg филмирани таблетки

долутегравир/рилпивириин  
(dolutegravir/rilpivirine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Juluca и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Juluca
3. Как да приемате Juluca
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Juluca
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Juluca и за какво се използва

Juluca е лекарство, което съдържа две активни вещества, използвани за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ): долутегравир и рилпивириин. Долутегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори (ИИ)*, а рилпивириин принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)*.

Juluca се използва за лечение на ХИВ при възрастни на 18 и повече години, които приемат други антиретровирусни лекарства и при които ХИВ-1 инфекцията е контролирана в продължение на най-малко 6 месеца. Juluca може да замени настоящата Ви терапия с антиретровирусни лекарства.

Juluca поддържа количеството на ХИВ вируса във Вашия организъм на ниско ниво. Това помага за поддържане на броя на CD4 клетките в кръвта Ви. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма Ви в борбата с инфекцията.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Juluca

#### Не приемайте Juluca:

- ако сте алергични към долутегравир или рилпивириин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

**Не приемайте Juluca, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да повлияят на начина, по който действа Juluca:**

- фампридин (известен също като далфампридин; използван при множествена склероза)
- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за лечение на епилепсия и за предотвратяване на гърчове)

- рифампицин, рифапентин (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции, като туберкулоза)
- омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол (лекарства за предотвратяване и лечение на стомашни язви, киселини или рефлуксна болест)
- дексаметазон (кортикостероид, използван при много състояния, като възпаление и алергични реакции), когато се приема през устата или се инжектира, освен в случаите на лечение с единична доза
- продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (растителен продукт, използван при депресия).

Ако приемате някое от изброените по-горе, попитайте Вашия лекар за алтернативи.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

#### Алергични реакции

Juluca съдържа долутегравир. Долутегравир може да причини тежка алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Juluca.

→ **Прочетете информацията в „Алергични реакции“ в точка 4 на тази листовка.**

#### Чернодробни проблеми, включително хепатит В и/или С

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В и/или С. Вашият лекар може да прецени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали може да приемате това лекарство.

#### Следете за важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да бъдат тежки. Това включва:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и костни проблеми.

Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Juluca.

→ **Прочетете информацията в „Други възможни нежелани реакции“ в точка 4 на тази листовка.**

### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучвано при тези пациенти.

### **Други лекарства и Juluca**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

**Juluca не трябва да се приема с някои други лекарства (вижте „Не приемайте Juluca“ по-нагоре в точка 2).**

Някои лекарства могат да повлияят на начина, по който действа Juluca или да увеличат вероятността да получите нежелани реакции. Juluca също може да повлияе на действието на някои други лекарства.

**Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:**

- метформин, за лечение на **диабет**
- лекарства, които могат да причинят животозастрашаващ неправилен сърдечен ритъм (*Torsade de Pointes*). Тъй като редица различни лекарства могат да причинят това състояние, трябва да попитате Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

- лекарства, наречени **антиациди**, за лечение на **лошо храносмилане и киселини**. **Не приемайте антиацидни средства** в периода, започващ 6 часа преди приема на дозата Juluca и завършващ 4 часа след приема ѝ (вижте също точка 3 „Как да приемате Juluca“).
- **добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, и мултивитамици** трябва да се приемат по едно и също време с Juluca, с храна. Ако не можете да приемете тези добавки по едно и също време с Juluca, **не приемайте добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитамици** в периода, започващ 6 часа преди приема на дозата Juluca и завършващ 4 часа след приема ѝ (вижте също точка 3 „Как да приемате Juluca“).
- лекарства, наречени **H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти** (например циметидин, фамотидин, низатидин, ранитидин) за лечение на стомашни или **чревни язви**, или използвани за **облекчаване на киселини, причинени от стомашен киселинен рефлукс**. **Не приемайте тези лекарства** в периода, започващ 12 часа преди приема на дозата Juluca и завършващ 4 часа след приема ѝ (вижте също точка 3 „Как да приемате Juluca“).
- всички лекарства за лечение на **ХИВ инфекция**
- рифабутин, за лечение на туберкулоза и други **бактериални инфекции**. Ако приемате рифабутин, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза рилпивирин за лечение на ХИВ инфекцията (вижте точка 3 „Как да приемате Juluca“)
- артемизинин/лумефантрин, за предотвратяване на заразяване с **малария**
- кларитромицин и еритромицин, за лечение на **бактериални инфекции**
- метадон, използван при лечението на зависимост от опиоиди
- дабигатран етексилат, използван за лечение или предотвратяване на **кръвни съсиреци**.

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате някое от тези лекарства. Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнителни прегледи.

### **Бременност**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

→ **Не се препоръчва употреба на Juluca. Обърнете се към Вашия лекар за съвет.**

Трябва незабавно да кажете на лекаря си, ако забременеете или планирате бременност. Вашият лекар ще преразгледа лечението Ви. Не спирайте приема на Juluca без да се консултирате с лекаря си, тъй като това може да навреди на Вас и на нероденото Ви дете.

### **Кърмене**

**Не се препоръчва** кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от активното вещество долутегравир в Juluca може да премине в кърмата. Не е известно дали другото активно вещество, рилпивирин, може да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

### **Шофиране и работа с машини**

Juluca може да предизвика замаяност, умора или сънливост, и да има други нежелани реакции, които да доведат до намаляване на вниманието Ви.

→ Не шофирайте и не работете с машини, освен ако сте сигурни, че вниманието Ви не е засегнато.

### **Juluca съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с него, преди да приемете това лекарство.

### 3. Как да приемате Juluca

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза Juluca е **една таблетка веднъж дневно**. Juluca **трябва да се приема с храна**. Приемът с храна е важен, за да получите нужните нива на лекарството в организма си. Само богата на протеини хранителна напитка не може да замести едно хранене.
- Не дъвчете, не натрошавайте и не разделяйте таблетката, за да е сигурно, че ще приемете пълната доза.

#### Рифабутин

Рифабутин, лекарство за лечение на някои бактериални инфекции, може да понижи количеството на Juluca в организма Ви, с което да направи лекарството по-малко ефективно. Ако приемате рифабутин, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза рилпивириин. Приемете таблетката рилпивириин по същото време, по което приемате Juluca.

→ Говорете с Вашия лекар за допълнителен съвет относно приема на рифабутин с Juluca.

#### Антиацидни средства

Антиацидните средства, за лечение на лошо храносмилане и киселини, могат да възпрепятстват абсорбцията на Juluca в организма и да намалят ефикасността на това лекарство.

Не приемайте антиацидни средства в периода, започващ 6 часа преди приема на дозата Juluca и завършващ 4 часа след приема ѝ.

→ Говорете с Вашия лекар за допълнителен съвет относно приема с Juluca на лекарства, понижаващи киселинността.

#### Добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитамици

Добавките, съдържащи калций, добавките, съдържащи желязо, или мултивитамините могат да възпрепятстват абсорбцията на Juluca в организма и да намалят ефикасността на това лекарство.

Добавките, съдържащи калций, добавките, съдържащи желязо, или мултивитамините трябва да се приемат по едно и също време с Juluca. Juluca трябва да се приема с храна.

Ако не можете да приемете тези добавки по едно и също време с Juluca, не приемайте добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитамици в периода, започващ 6 часа преди приема на дозата Juluca и завършващ 4 часа след приема ѝ.

→ Говорете с Вашия лекар за допълнителен съвет относно приема с Juluca на добавки, съдържащи калций, добавки, съдържащи желязо, или мултивитамици.

#### H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти (например циметидин, фамотидин, низатидин, ранитидин)

Лекарствата H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти могат да възпрепятстват абсорбцията на Juluca в организма и да намалят ефикасността на това лекарство.

Не приемайте тези лекарства в периода, започващ 12 часа преди приема на дозата Juluca и завършващ 4 часа след приема ѝ.

→ Говорете с Вашия лекар за допълнителен съвет относно приема на тези лекарства с Juluca.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Juluca**

Ако сте приели прекалено много таблетки Juluca, **незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт**. Ако е възможно, покажете им опаковката на Juluca.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Juluca**

В случай че забележите това в рамките на 12 часа от времето, в което обикновено приемате Juluca, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. Таблетката Juluca трябва да се

приеме с храна. След това вземете следващата доза в обичайното време. Ако забележите пропуски след 12 часа, тогава прескочете тази доза и приемете следващите дози в обичайното време.

→ **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след по-малко от 4 часа след като сте приели Julusa, вземете още една таблетка с храна. Ако повърнете след повече от 4 часа след като сте приели Julusa, не е необходимо да приемате друга таблетка до следващата доза по обичайната схема.

### **Не спирайте приема на Julusa без съвет от Вашия лекар**

Приемайте това лекарство толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава, **затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

### **Алергични реакции**

Julusa съдържа долутегравир. Долутегравир може да причини тежка алергична реакция, известна като *реакция на свръхчувствителност*. Тази реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 човека) при хората, приемащи долутегравир. Ако получите някой от следните симптоми:

- кожен обрив
- висока температура (*треска*)
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднение в дишането
- мускулни или ставни болки

→ **Незабавно се обърнете към лекар.** Вашият лекар може да реши да Ви направи изследвания на черния дроб, бъбреците или кръвта, и може да Ви каже да спрете приема на Julusa.

### **Много чести нежелани реакции**

Може да засегнат **повече от 1 на 10 човека**:

- главоболие
- замаяност
- диария
- гадене
- трудно заспиване (*безсъние*).

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивото на чернодробните ензими (аминотрансфери)
- повишаване на холестерола
- повишаване на панкреатичната амилаза (храносмилателен ензим).

### **Чести нежелани реакции**

Може да засегнат **до 1 на 10 човека**:

- загуба на апетит
- обрив
- сърбеж (*пруритус*)
- повръщане

- стомашна (*коремна*) болка или дискомфорт
- наддаване на тегло
- газове (*флатуленция*)
- чувство на сънливост
- нарушения на съня
- необичайни сънища
- липса на енергия (*умора*)
- депресия (усещане за дълбока тъга и непълноценност)
- потиснато настроение
- тревожност
- сухота в устата.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивото на ензими, произвеждани в мускулите (креатин фосфокиназа)
- намален брой на тромбоцитите, които участват в кръвосъсирването
- нисък брой бели кръвни клетки
- понижаване на хемоглобина
- повишаване на триглицеридите (вид мазнини)
- повишаване на липазата (ензим, участващ в разграждането на мазнините)
- повишаване на билирубина (тест за чернодробна функция) в кръвта.

### **Нечести нежелани реакции**

Може да засегнат до **1 на 100 човека**:

- алергична (*свръхчувствителност*) реакция (вижте „Алергични реакции“ по-нагоре в тази точка)
- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- суицидни мисли и поведение (особено при пациенти, които в миналото са имали депресия или психични заболявания)
- пристъп на паника
- болка в ставите
- болка в мускулите.

### **Редки нежелани реакции**

Може да засегнат до **1 на 1 000 човека**:

- чернодробна недостатъчност (признаците могат да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите или необичайно тъмна урина)
- самоубийство (по-специално при пациенти, които в миналото са имали депресия или психични проблеми).

→ **Незабавно кажете на Вашия лекар**, ако получите някакви психични проблеми (вижте и другите психични проблеми, посочени по-горе).

### **С неизвестна честота**

От наличните данни не може да бъде направена оценка:

- признаци или симптоми на възпаление или инфекция, например висока температура, студени тръпки, потене (*синдром на имунна реактивация*)
- състояние, при което образуването на червени кръвни клетки не протича пълноценно (*сидеробластна анемия*).

### **Други възможни нежелани реакции**

Хората, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, може да получат други нежелани реакции.

## Симптоми на инфекция и възпаление

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и е по-вероятно да развият тежки инфекции (*опортюнистични инфекции*). Симптоми на инфекция може да се появят, причинени от стари, скрити инфекции, които се развиват отново, когато организмът започва да се бори с тях. Симптомите обикновено включват **висока температура**, плюс някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднено дишане.

В редки случаи, тъй като имунната система става по-силна, тя може също да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни заболявания*). Симптомите на автоимунни заболявания може да се развият много месеци след като сте започнали да приемате лекарство за лечение на ХИВ инфекцията. Симптомите може да включват:

- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм) или треперене
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

**Ако получите някакви симптоми на инфекция** или ако забележите някой от симптомите по-горе:

→ **Незабавно уведомете Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвета на Вашия лекар.

## Болка в ставите, скованост и проблеми с костите

Някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, развиват състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние части от костната тъкан загиват, поради намалено кръвоснабдяване на костта. По-вероятно е пациентите да развият това състояние:

- ако продължително време са приемали комбинирана терапия
- ако също така приемат противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако пият алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

**Признаците на остеонекроза включват:**

- скованост на ставите
- болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното или рамото)
- затруднение в движенията.

Ако забележите някой от тези симптоми:

→ **Уведомете Вашия лекар.**

## Ефекти върху теглото, нивата на мастни вещества в кръвта и глюкоза в кръвта

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на мастните вещества и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а понякога е свързано със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви прави изследвания за тези промени.

## Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Juluca

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Juluca

- Активните вещества са долутегравир и рилпивирин. Всяка таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин.
- Другите съставки са манитол (E421), магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, повидон (K29/32), натриев нишестен гликолат, натриев стеарилфумарат, лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий, повидон (K30), полисорбат 20, силисцирана микрокристална целулоза, поливинилов алкохол – частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172). Вижте „Не приемайте Juluca“ и „Juluca съдържа лактоза“ в точка 2.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### Как изглежда Juluca и какво съдържа опаковката

Juluca филмирани таблетки са розови, овални, двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение „SV J3T“ от едната страна.

Филмираните таблетки се доставят в бутилки със защитена от деца запушалка.

Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки и сушител за намаляване на влагата. След отваряне на бутилката, сушителят трябва да остане в бутилката и да не се вади от нея.

Налични са и групови опаковки, съдържащи 90 филмирани таблетки (3 опаковки по 30 филмирани таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Нидерландия

### Производител

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero  
Burgos  
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.