BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Juluca 50 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukken tablet indeholder 52 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

Lyserøde, ovale, bikonvekse tabletter på ca. 14 x 7 mm præget med 'SV J3T' på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Juluca er indiceret til behandling af infektion med humant immundefektvirus type 1 (hiv-1) hos voksne, som er virologisk supprimerede (hiv-1-RNA <50 kopier/ml) og har fået behandling med et stabilt antiretroviralt regime i mindst seks måneder uden virologisk svigt i anamnesen og uden kendt eller formodet resistens over for nogen non-nukleosid revers transkriptasehæmmer eller integrasehæmmer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dolutegravir/rilpivirin skal ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Den anbefalede dosis af Juluca er en tablet én gang dagligt. Tabletten skal tages sammen med et måltid
(se pkt. 5.2).

Separate præparater med dolutegravir eller rilpivirin er tilgængelige i de tilfælde, hvor seponering eller dosisjustering af et af de aktive stoffer er indiceret (se pkt. 4.5). I disse tilfælde henvises lægen til produktresuméet for disse lægemidler.

Glemte doser
Hvis patienten glemmer en dosis Juluca, skal patienten tage den glemte dosis sammen med et måltid så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 12 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 12 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

Hvis en patient kaster op inden for 4 timer efter at have taget dolutegravir/rilpivirin, skal patienten tage en anden dolutegravir/rilpivirin tablet sammen med et måltid. Hvis en patient kaster op mere end

4 timer efter at have taget dolutegravir/rilpivirin, behøver patienten ikke tage en anden dosis dolutegravir/rilpivirin før næste planlagte, regelmæssige dosis.

Ældre
Der er begrænsede data om anvendelse af Juluca hos patienter på 65 år og derover. Der er ingen tegn på, at ældre patienter har behov for en anden dosis end yngre voksne patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom bør dolutegravir/rilpivirin anvendes med forsigtighed, da plasmakoncentrationer af rilpivirin kan øges sekundært til nyreinsufficiens (se pkt. 4.5 og 5.2). Der er ingen tilgængelige data om personer i dialysebehandling, selvom hæmodialyse eller peritonealdialyse ikke forventes at påvirke eksponeringen for dolutegravir eller rilpivirin (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Dolutegravir/rilpivirin skal anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C); derfor frarådes anvendelse af dolutegravir/rilpivirin hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
Julucas sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse
Juluca skal tages oralt en gang dagligt sammen med et måltid (se pkt. 5.2). Det anbefales, at den filmovertrukne tablet sluges hel med vand og ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Administration samtidigt med følgende lægemidler:
- fampridin (også kendt som dalfampridin)
- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin, rifapentin
- protonpumpehæmmere som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol
- systemisk dexamethason, undtagen som enkeltdosisbehandling
- perikon (*Hypericum perforatum*).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner over for dolutegravir, og de var karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organdysfunktion, herunder alvorlige leverreaktioner. Dolutegravir/rilpivirin skal omgående seponeres, hvis der udvikles tegn eller symptomer på overfølsomhedsreaktioner (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af et øget niveau af leverenzymer, feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, eosinofili, angioødem). Den kliniske status, herunder niveauet af leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåges. Forsinket afbrydelse af behandlingen med

dolutegravir/rilpivirin efter indtrædelsen af overfølsomhed kan resultere i en livstruende allergisk reaktion.

Vægt og metaboliske parametre

Der kan ske en vægtøgning og stigning i niveauet af lipider i blodet samt glucose under antiretroviral behandling. Sådanne ændringer kan delvis være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider og vægt er der i nogle tilfælde evidens for en behandlingseffekt. Der henvises til vedtagne retningslinjer for hiv-behandling for monitorering af lipider i blodet samt glucose. Lipidforstyrrelser skal håndteres efter passende klinisk metode.

Kardiovaskulær

Ved supraterapeutiske doser (75 og 300 mg en gang dagligt) er rilpivirin blevet forbundet med forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt. 4.5 og 5.1). Rilpivirin i den anbefalede dosis på 25 mg en gang dagligt forbindes ikke med klinisk relevant effekt på QTc. Dolutegravir/rilpivirin skal anvendes med forsigtighed ved administration sammen med lægemidler med en kendt risiko for torsades de pointes.

Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at dolutegravir/rilpivirin ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer fra hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidforbrug, bisphosphonater, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterne bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever ømme og smertende led, stive led eller bevægelsesbesvær.

Patienter med hepatitis B eller C

Der er ingen tilgængelige kliniske data om patienter med samtidig infektion med hepatitis B. Læger henvises til de aktuelle retningslinjer for behandling af hiv-infektion hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus. Der er begrænsede data tilgængelige om patienter med co-infektion med hepatitis C. Der blev observeret en højere forekomst af forhøjede kemiske leverparametre (grad 1) hos patienter med co-infektion med hepatitis C, der blev behandlet med dolutegravir og rilpivirin, sammenlignet med dem, der ikke var co-inficeret. Det anbefales at monitorere biokemiske leverparametre hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus.

Interaktioner med andre lægemidler

Dolutegravir/rilpivirin bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv (se pkt. 4.5).

Juluca bør ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder dolutegravir eller rilpivirin, undtagen i tilfælde af samtidig administration med rifabutin (se pkt. 4.5).

H_2-receptorantagonister
Dolutegravir/rilpivirin bør ikke administreres samtidig med H_2-receptorantagonister. Det anbefales, at disse lægemidler administreres 12 timer før eller 4 timer efter dolutegravir/rilpivirin (se pkt. 4.5).

Antacida
Dolutegravir/rilpivirin bør ikke administreres samtidig med antacida. Det anbefales, at disse lægemidler administreres 6 timer før eller 4 timer efter dolutegravir/rilpivirin (se pkt. 4.5).

Kosttilskud og multivitaminer
Calcium- eller jerntilskud eller multivitaminer bør administreres samtidig med dolutegravir/rilpivirin og sammen med et måltid. Hvis calcium- eller jerntilskud eller multivitaminer ikke kan tages samtidig med dolutegravir/rilpivirin, anbefales det, at disse tilskud administreres 6 timer før eller 4 timer efter, at patienten har taget dolutegravir/rilpivirin (se pkt. 4.5).

Metformin
Dolutegravir øgede koncentrationen af metformin. Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og metfomin for at opretholde glykæmisk kontrol (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt, og det er derfor vigtigt at monitorere nyrefunktionen ved administration sammen med dolutegravir/rilpivirin. Denne kombination kan øge risikoen for laktacidose hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (stadie 3a kreatininclearence [CrCl] 45 - 59 ml/min), og forsigtighed anbefales. Reduktion i metformindosis bør kraftigt overvejes.

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt kan der på tidspunktet for påbegyndelse af (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter indledning af cART. Relevante eksempler er *Cytomegalovirus* retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling indledes efter behov. Der er også rapporteret om forekomst af autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) ved immunrekonstitution, men den rapporterede tid til indtrædelse varierer mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter indledning af behandlingen.

Hjælpestoffer

Juluca indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Juluca er beregnet til anvendelse som komplet regime til behandling af hiv-1-infektion og bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv. Derfor er oplysninger om lægemiddelinteraktioner med andre antiretrovirale lægemidler ikke angivet. Juluca indeholder dolutegravir og rilpivirin, derfor er eventuelle identificerede interaktioner med disse aktive stoffer relevante for Juluca. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Effekt af andre lægemidler på farmakokinetikken af dolutegravir og rilpivirin

Dolutegravir elimineres overvejende gennem metabolisering via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT)1A1. Dolutegravir er også substrat for UGT1A3, UGT1A9, cytokrom P450 (CYP)3A4, P-glycoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP), derfor kan lægemidler, der inducerer disse enzymer, reducere plasmakoncentrationen af dolutegravir og reducere den terapeutiske effekt af dolutegravir (se tabel 1). Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og andre lægemidler, der hæmmer disse enzymer, kan øge plasmakoncentrationen af dolutegravir (se tabel 1).

Absorptionen af dolutegravir reduceres af visse syreneutraliserende lægemidler (se tabel 1).

Rilpivirin metaboliseres primært af CYP3A. Lægemidler, der inducerer eller inhiberer CYP3A, kan derfor påvirke clearance af rilpivirin (se pkt. 5.2). Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og lægemidler, der inducerer CYP3A, kan resultere i nedsat plasmakoncentration af rilpivirin, hvilket muligvis kan reducere dolutegravir/rilpivirins terapeutiske effekt (se tabel 1). Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og andre lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan resultere i øget plasmakoncentration af rilpivirin (se tabel 1). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom bør kombinationen af dolutegravir/rilpivirin med en stærk CYP3A-hæmmer kun anvendes, hvis fordelen opvejer risikoen (se pkt. 4.2.).

Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og lægemidler, der øger gastrisk pH, kan resultere i nedsat plasmakoncentration af rilpivirin, hvilket muligvis kan reducere dolutegravir/rilpivirins terapeutiske effekt.

Dolutegravirs og rilpivirins virkning på farmakokinetikken af andre lægemidler

På baggrund af *in vivo*- og/eller *in vitro*-data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportører, som f.eks. CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (se pkt. 5.2 for yderligere information).

In vitro hæmmede dolutegravir den renale organiske kation transportør 2 (OCT2) og multidrug og toksin ekstruderingstransportør 1 (MATE1). *In vivo* blev et 10-14 % fald i kreatininclearance (sekretionsfraktion afhænger af OCT2 og MATE1-transport) observeret hos patienterne. *In vivo* kan dolutegravir øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, for hvilke udskillelsen afhænger af OCT2 og/eller MATE-1 (f.eks. fampridin (også kendt som dalfampridin), metformin) (se tabel 1 og pkt. 4.3 og 4.4).

In vitro hæmmede dolutegravir de renale optagelsestransportører og de organiske anion-transportører (OAT)1 og OAT3. Baseret på manglende effekt på *in vivo*-farmakokinetikken af OAT-substratet tenofovir, er *in vivo*-hæmning af OAT1 usandsynlig. Hæmning af OAT3 er ikke undersøgt *in vivo*. Dolutegravir kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis udskillelse er afhængig af OAT3.

25 mg rilpivirin en gang dagligt har sandsynligvis ikke nogen klinisk effekt på eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP-enzymer.

Rilpivirin hæmmer P-gp *in vitro* (IC_{50} er 9,2 µM). I et klinisk studie påvirkede rilpivirin ikke digoxins farmakokinetik signifikant. Men det kan ikke helt udelukkes, at rilpivirin kan øge eksponeringen for andre lægemidler, der transporteres af P-gp og er mere sensitive over for intestinal hæmning af P-gp, f.eks. dabigatranetexilat.

In vitro hæmmer rilpivirin transportøren MATE-2K med IC_{50} på < 2,7 nM. De kliniske implikationer af dette fund er på nuværende tidspunkt ukendte.

Interaktionstabel

Udvalgte påviste og teoretiske interaktioner med dolutegravir, rilpivirin og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 1.
(Stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under koncentrations-tids-kurven som "AUC", den observerede maksimumskoncentration som "C_{max}", den observerede minimumkoncentration som "C_{min}" og koncentrationen ved slutningen af doseringsintervallet som "Cτ").

Tabel 1: Lægemiddelinteraktioner

Lægemidler efter terapeutiske områder	**Interaktion Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administration**
Antivirale aktive stoffer		
Tenofovirdisoproxil/ dolutegravir[1] Tenofovirdisoproxil/ rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % Cτ ↓ 8 % Tenofovir ↔ Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Tenofovir AUC ↑ 23 % C_{min} ↑ 24 % C_{max} ↑ 19 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis
Tenofoviralafenamid/ dolutegravir Tenofoviralafenamid/ rilpivirin[1]	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis
Lamivudin/ dolutegravir Lamivudin/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ Rilpivirin ↔ (Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Entecavir/ dolutegravir Entecavir/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis
Daclatasvir/ dolutegravir[1] Daclatasvir/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daclatasvir ↔ Rilpivirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Simeprevir/ dolutegravir Simeprevir/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25 % C_{max} ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Lægemidler efter terapeutiske områder	**Interaktion Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administration**
	Simeprevir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10 %	
Sofosbuvir/ dolutegravir[1] Sofosbuvir/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21 % Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Ledipasvir/sofosbuvir / dolutegravir[1] Ledipasvir/sofosbuvir / rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ AUC ↓ 5 % C_{min} ↓ 7 % C_{max} ↓ 3 % Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2 % C_{min} ↑ 2 % C_{max} ↑ 1 % Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5 % C_{max} ↓ 4 % Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C_{min} ↑ 10 % C_{max} ↑ 8 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir[1] Sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔ AUC ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	C_{min} ↔ C_{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	
Ribavirin/ dolutegravir Ribavirin/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ (Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Andre aktive stoffer		
Antiarytmika		
Digoxin/ dolutegravir Digoxin/ rilpivirin[1]	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ Digoxin AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin/ dolutegravir[1] Carbamazepine/ rilpivirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 % Rilpivirin↓ Ikke undersøgt. Der forventes signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymer).	Metaboliske inducere kan nedsætte plasmakoncentrationen af dolutegravir/rilpivirin signifikant, hvilket medfører tab af terapeutisk effekt. Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og disse metaboliske inducere er kontraindiceret (se pkt 4.3).
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ dolutegravir Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Rilpivirin	Dolutegravir ↓ Ikke undersøgt. Fald er forventet pga. induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymer, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes. Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin	Metaboliske inducere kan nedsætte plasmakoncentrationen af dolutegravir/rilpivirin signifikant, hvilket medfører tab af terapeutisk effekt. Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og disse metaboliske inducere er kontraindiceret (se pkt 4.3).

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	(induktion af CYP3A-enzymer).	
Azol-antimykotika		
Ketoconazol/ dolutegravir Ketoconazol/ rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin AUC ↑ 49 % C_{min} ↑ 76 % C_{max} ↑ 30 % (hæmning af CYP3A-enzymer). Ketoconazol AUC ↓ 24 % C_{min} ↓ 66 % C_{max} ↔ (induktion af CYP3A pga. høj rilpivirindosis i studiet).	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ dolutegravir Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↑ Ikke undersøgt. Kan forårsage en stigning i plasmakoncentrationen af rilpivirin (hæmning af CYP3A-enzymer).	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Naturlægemidler		
Perikon/ dolutegravir Perikon/ rilpivirin	Dolutegravir ↓ Ikke undersøgt. Fald er forventet pga. induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymer, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes. Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin	Samtidig administration kan forårsage signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin. Dette kan medføre tab af dolutegravir/rilpivirins terapeutiske effekt. Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og perikon er kontraindiceret (se pkt 4.3).

Lægemidler efter terapeutiske områder	**Interaktion Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administration**
	(induktion af CYP3A-enzymer).	
Kaliumkanalblokkere		
Fampridin (også kendt som dalfampridin)/ dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administration af dolutegravir har potentialet til at forårsage anfald på grund af øget plasmakoncentration af fampridin via hæmning af OCT2-transportør; samtidig administration er ikke undersøgt. Samtidig administration af fampridin og dolutegravir/rilpivirin er kontraindiceret (se pk.t 4.3).
Protonpumpehæmmere		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt)	Samtidig administration kan nedsætte plasmakoncentrationen af rilpivirin signifikant. Dette kan medføre tab af dolutegravir/rilpivirins terapeutiske effekt. Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og protonpumpe-hæmmere er kontraindiceret (se pkt 4.3).
Omeprazol/ rilpivirin[1,2]	Rilpivirin AUC ↓ 40 % C_{min} ↓ 33 % C_{max} ↓ 40 % (nedsat absorption pga. stigning i gastrisk pH). Omeprazol AUC ↓ 14 % C_{min} NA C_{max} ↓ 14 %	
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin (nedsat absorption pga. stigning i gastrisk pH).	
H_2-receptorantagonister		
Famotidin Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt)	Kombinationen af dolutegravir/rilpivirin og H_2-receptorantagonister skal anvendes med særlig forsigtighed. Kun H_2-receptorantagonister, der kan administreres en gang dagligt, må anvendes.
Famotidin/ rilpivirin[1,2] 40 mg som enkeltdosis taget 12 timer før rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 9 % C_{min} NA C_{max} ↔	H_2-receptorantagonister skal tages tidsforskudt fra administrationen af dolutegravir/rilpivirin (mindst 4 timer efter eller 12 timer før)

Lægemidler efter terapeutiske områder	**Interaktion Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administration**
Famotidin/ rilpivirin[1,2] 40 mg som enkeltdosis taget 2 timer før rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 76 % C_{min} NA C_{max} ↓ 85 % (nedsat absorption pga. stigning i gastrisk pH).	
Famotidin/ rilpivirin[1,2] 40 mg som enkeltdosis taget 4 timer efter rilpivirin	Rilpivirin AUC ↑ 13 % C_{min} NA C_{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH).	
Antacida og tilskud		
Antacida (f.eks. aluminiummagnesiumhydroxid og/eller calciumcarbonat)/ dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % C_{24} ↓ 74 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner).	Kombinationen af dolutegravir/rilpivirin og antacida skal anvendes med særlig forsigtighed. Antacida skal tages tidsforskudt fra administrationen af dolutegravir/rilpivirin (mindst 6 timer før eller 4 timer efter).
Antacida (f.eks. aluminiummagnesiumhydroxid og/eller calciumcarbonat)/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin (nedsat absorption pga. stigning i gastrisk pH).	
Calciumtilskud/ dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner).	Kombinationen af dolutegravir/rilpivirin og tilskud skal anvendes med særlig forsigtighed. Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer bør administreres samtidig med dolutegravir/rilpivirin sammen med et måltid. Hvis calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer ikke kan tages samtidig med dolutegravir/rilpivirin, skal disse tilskud tages tidsforskudt fra administrationen af
Jerntilskud/ dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner).	
Multivitamin/ dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓	

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner).	dolutegravir/rilpivirin (minimum 6 timer før eller 4 timer efter).
Kortikosteroider		
Prednison/ dolutegravir[1] Prednison/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % Cτ ↑ 17 % Rilpivirin ↔ (Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Dexamethason/ dolutegravir Dexamethasone/ rilpivirin (systemisk, undtagen til anvendelse som enkeltdosis)	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes dosisafhængige fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymer).	Samtidig administration kan forårsage signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin. Dette kan medføre tab af dolutegravir/rilpivirins terapeutiske effekt. Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og systemisk dexamethason er kontraindiceret (undtagen som en enkelt dosis), se pkt. 4.3. Alternativer skal overvejes, især til langsigtet anvendelse.
Antidiabetika		
Metformin/ dolutegravir[1] Metformin/ rilpivirin[1]	Metformin ↑ AUC ↑ 79 % C_{min} NA C_{max} ↑ 66 % Metformin AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og metfomin for at opretholde glykæmisk kontrol. Justering af metformindosis bør overvejes ved administration sammen med dolutegravir hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion pga. øget risiko for laktacidose som følge af den øgede metforminkoncentration (se pkt. 4.4).
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/ dolutegravir[1] Rifampicin/ rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % Cτ ↓72 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymer). Rilpivirin AUC ↓ 80 % C_{min} ↓ 89 % C_{max} ↓ 69 % (induktion af CYP3A-enzymer).	Samtidig administration kan forårsage signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin. Dette kan medføre tab af dolutegravir/rilpivirins terapeutiske effekt. Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og rifampicin er kontraindiceret (se pkt 4.3).

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	Rifampicin AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔ 25-desacetylrifampicin AUC ↓ 9 % C_{min} NA C_{max} ↔	
Rifabutin/ dolutegravir[1] Rifabutin/ rilpivirin[1] 300 mg en gang dagligt[2] 300 mg en gang dagligt (+ 25 mg rilpivirin en gang dagligt) 300 mg en gang dagligt (+ 50 mg rilpivirin en gang dagligt)	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % Cτ ↓30 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymer). Rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-*O*-desacetylrifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 42 % C_{min} ↓ 48 % C_{max} ↓ 31 % Rilpivirin AUC ↑ 16 %* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43 %* * Sammenlignet med 25 mg rilpivirin alene en gang dagligt (induktion af CYP3A-enzymer).	Samtidig administration vil sandsynligvis forårsage signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymer). Når Juluca administreres samtidigt med rifabutin skal yderligere en 25 mg tablet rilpivirin tages pr. dag samtidigt med Juluca i den periode, hvor rifabutin administreres samtidigt (der findes en separat formulering af rilpivirin til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Rifapentin/ dolutegravir Rifapentin/ rilpivirin	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin.	Samtidig administration kan forårsage signifikant fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin. Dette kan medføre tab af dolutegravir/rilpivirins terapeutiske effekt (induktion af CYP3A-enzymer). Samtidig administration af dolutegravir/rilpivirin og rifapentin er kontraindiceret (se pkt 4.3).
Malariamidler		

Lægemidler efter terapeutiske områder	**Interaktion Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administration**
Artemether/lumefantrin/ dolutegravir Artemether/lumefantrin/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↓ Ikke undersøgt. Der forventes nedsat eksponering af rilpivirin (induktion af CYP3A-enzymer).	Kombinationen af dolutegravir/rilpivirin og artemether/lumefantrin skal anvendes med forsigtighed.
Atovaquon/ proguanil/ dolutegravir Atovaquon/ proguanil/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ (Ikke undersøgt).	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin Erythromycin /dolutegravir Clarithromycin Erythromycin /rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↑ Ikke undersøgt. Øget eksponering af rilpivirin forventes (hæmning af CYP3A-enzymer).	Hvor det er muligt, skal alternativer som azithromycin overvejes.
Orale kontraceptiva		
Ethinylestradiol (EE)[1] og norelgestromin (NGMN)[1] / dolutegravir Ethinylestradiol (EE)[1] og norethindron[1]/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 % Rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17 % Norethindron ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	Dolutegravir eller rilpivirin ændrede ikke plasmakoncentrationen af ethinylestradiol og norelgestromin (dolutegravir) eller norethindron (rilpivirin) i et klinisk relevant omfang. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraceptiva, når disse administreres sammen med Juluca.

Lægemidler efter terapeutiske områder	**Interaktion Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administration**
	*Baseret på historiske kontroller.	
Analgetika		
Methadon/ dolutegravir[1] Methadon / rilpivirin[1]	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % Cτ ↓ 1 % Rilpivirin: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* R(-) methadon: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 22 % C_{max}: ↓ 14 % *Baseret på historiske kontroller.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når samtidig administration af methadon og dolutegravir/rilpivirin indledes. Men klinisk overvågning anbefales, da vedligeholdelsesbehandling med methadon muligvis skal justeres hos nogle patienter.
Paracetamol/ dolutegravir Paracetamol / rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↑ 26 % C_{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Antikoagulantia		
Dabigatranetexilat/ dolutegravir Dabigatranetexilat/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↔ Ikke undersøgt. Dabigatranetexilat ↑ En risiko for stigning i plasmakoncentrationen af dabigatran kan ikke udelukkes (hæmning af intestinal P-gp).	Kombinationen af dolutegravir/rilpivirin og dabigatranetexilat skal anvendes med særlig forsigtighed.
HMG CO-A reductasehæmmere		
Atorvastatin/ dolutegravir Atorvastatin/ rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin AUC ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	C_{min} ↔ C_{max} ↓ 9 % Atorvastatin AUC ↔ C_{min} ↓ 15 % C_{max} ↑ 35 %	
Hæmmere af phosphodiesterase type 5 (PDE-5)		
Sildenafil / dolutegravir Sildenafil/ rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Vardenafil Tadalafil/ dolutegravir Vardenafil Tadalafil/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt) Rilpivirin ↓ (Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

[1] Interaktionen mellem dolutegravir og/eller rilpivirin og lægemidlet er blevet evalueret i et klinisk studie. Alle andre lægemiddelinteraktioner er forventede.

[2] Dette interaktionsstudie er blevet udført med en højere dosis end den anbefalede dosis af rilpvirin, hvor den maksimale effekt på det samtidigt administrerede lægemiddel blev vurderet.

NA = ikke relevant

QT-forlængende lægemidler

Der foreligger begrænset information om potentialet for en farmakodynamisk interaktion mellem rilpivirin og lægemidler, der forlænger QTc-intervallet på EKG. Et studie hos raske personer viste, at supraterapeutiske doser rilpivirin (75 mg en gang dagligt og 300 mg en gang dagligt) forlængede QTc-intervallet på EKG (se pkt. 5.1). Dolutegravir/rilpivirin skal anvendes med forsigtighed, når det anvendes sammen med et lægemiddel med en kendt risiko for torsades de pointes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der blev observeret lavere eksponeringer for dolutegravir og rilpivirin under graviditet (se pkt. 5.1 og 5.2). I fase III studier, er lavere eksponering for rilpivirin, svarende til den, der ses under graviditet, blevet forbundet med en øget risiko for virologisk svigt. Det anbefales ikke at anvende Juluca under graviditet.

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet forbundet med dolutegravir. En moderat mængde data fra gravide kvinder (mellem 300-1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet forbundet med rilpivirin.

Der er ingen eller begrænset mængde data (mindre end 300 eksponerede) fra brugen af denne dobbelt kombination under graviditet.

Sikkerheden og virkningen af et dobbelt regime med dolutegravir + rilpivirin er ikke undersøgt under graviditet.

To store overvågningsstudier af fødselsudfald (mere end 14.000 graviditeter) i Botswana (Tsepamo) og Eswatini og andre kilder indikerer ikke en øget risiko for neuralrørsdefekter efter eksponering for dolutegravir.

Forekomsten af neuralrørsdefekter i den generelle befolkning varierer fra 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødte (0,05-0,1 %).

Data fra Tsepamo-studiet viser ingen signifikant forskel i prævalensen af neuralrørsdefekter (0,11 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 9.400 eksponeringer) sammenlignet med dem, der tog ikke-dolutegravir-holdige antiretrovirale regimer ved undfangelsen (0,11 %) , eller sammenlignet med kvinder uden hiv (0,07 %).

Data fra Eswatini-studiet viser den samme prævalens af neuralrørsdefekter (0,08 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 4.800 eksponeringer), som spædbørn til kvinder uden hiv (0,08 %).

Data analyseret fra *the Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR) på mere end 1.000 graviditeter med dolutegravirbehandling i første trimester og mellem 300-1.000 graviditeter med rilpivirinbehandling i første trimester indikerer ikke en øget risiko for større fødselsdefekter med hverken dolutegravir eller rilpivirin sammenlignet med baggrundshyppigheden eller kvinder med hiv. Der er ingen eller begrænset mængde APR-data (mindre end 300 graviditetseksponeringer i første trimester) fra brugen af dolutegravir + rilpivirin til gravide kvinder.

I reproduktionstoksiske dyreforsøg med dolutegravir, blev der ikke identificeret nogen negative udviklingsresultater, inklusive neuralrørsdefekter. For rilpivirin, indikerer dyreforsøg ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Dolutegravir krydser placenta hos mennesker. Hos gravide kvinder med hiv, var den mediane føtale navlestrengskoncentration af dolutegravir omtrent 1,3 gange større sammenlignet med den maternelle perifere plasmakoncentration.

Der er utilstrækkelig information om virkningen af dolutegravir på nyfødte.

Amning

Det er ukendt, om rilpivirin udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at rilpivirin udskilles i mælk. Dolutegravir udskilles i human mælk i små mængder (en dolutegravir koncentration: brystmælk til maternel plasma ratio på 0,033 (median) er blevet påvist). Der er ikke tilstrækkelig data om virkningen af dolutegravir hos nyfødte/spædbørn.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om dolutegravirs eller rilpivirins virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke nogen klinisk relevant virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Juluca påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er rapporteret træthed, svimmelhed og døsighed under behandling med komponenterne i Juluca. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og Julucas bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen
De hyppigst rapporterede bivirkniger med Juluca (fra kliniske studier – se pkt. 5.1) var diarré (2 %) og hovedpine (2 %).

Den alvorligste bivirkning relateret til behandlingen med dolutegravir (fra sammenlagte fase IIb og fase III kliniske studier), der blev set hos en enkelt patient, var en overfølsomhedsreaktion, som omfattede udslæt og svære leverpåvirkninger (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Informationskilderne til sikkerhedsdatabasen omfatter 2 identiske, randomiserede, åbne studier SWORD-1 og SWORD-2 (se pkt. 5.1), samlede studier fra individuelle komponenter og erfaring efter markedsføring.

De bivirkninger, der som minimum anses for muligvis at være relateret til behandling med komponenterne i Juluca i de kliniske studier og efter markedsføringen er anført i tabel 2 efter kropssystem, organklasse og hyppighed. Bivirkningernes hyppighed er defineret som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Liste over bivirkninger ved Juluca i tabelform baseret på klinisk studie og erfaringen med Juluca og dets enkelte komponenter efter markedsføringen

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighedskategori[1]	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Nedsat antal hvide blodlegemer Nedsat hæmoglobin Nedsat antal blodplader
	Ikke kendt	Sideroblastisk anæmi[2]
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed (se pkt. 4.4)
	Ikke kendt	Immunreskonstitutionssyndrom
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjet total faste-cholesterol Forhøjet faste-LDL-cholesterol
	Almindelig	Nedsat appetit Forhøjede faste-triglycerider
Psykiske	Meget almindelig	Insomni

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighedskategori[1]	Bivirkninger
forstyrrelser	Almindelig	Unormale drømme Depression Søvnforstyrrelser Nedtrykthed Angst
	Ikke almindelig	Selvmordstanker eller selvmordsforsøg (særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen), panikanfald
	Sjælden	Fuldført selvmord* *særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine Svimmelhed
	Almindelig	Søvnighed
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forhøjet pancreasamylase Diarré
	Almindelig	Abdominalsmerter Opkastning Flatulens Forhøjet lipase Abdominalt ubehag Smerter i den øvre del af abdomen Mundtørhed
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Stigning i transaminaser (forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT))
	Almindelig	Forhøjet bilirubin
	Ikke almindelig	Hepatitis
	Sjælden	Akut leversvigt[3]
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Arthralgi Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighedskategori[1]	Bivirkninger
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet niveau af kreatinfosfokinase (CPK), vægtøgning
[1] Hyppighederne er tildelt ud fra de maksimale observerede hyppigheder i de sammenlagte SWORD-studier eller i studier med de enkelte komponenter [2] Reversibel sideroblastisk anæmi er blevet rapporteret ved behandling med dolutegravir. Dolutegravirs rolle i disse tilfælde er uklar. [3] Denne bivirkning blev identificeret under overvågningen efter markedsføringen for dolutegravir i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Hyppighedskategorien sjælden blev vurderet på basis af rapporter efter markedsføringen.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ændringer i biokemiske laboratorieparametre

Dolutegravir eller rilpivirin er blevet forbundet med stigninger i serumkreatinin, der opstod i den første behandlingsuge, når lægemidlerne blev administreret sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Niveauet af serumkreatinin steg i løbet af de første fire uger af behandlingen med dolutegravir/rilpivirin, og det forblev stabilt igennem 148 uger. Der blev observeret en gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 9,86 µmol/l (SD 10,4 µmol/l) efter 148 ugers behandling. Disse ændringer er relateret til hæmning af aktiv transport og anses ikke for at være klinisk relevante, da de ikke afspejler en ændring i den glomerulære filtreringshastighed.

Metaboliske parametre

Vægten og niveauet af lipider i blodet samt glucose kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ingen specifikke symptomer eller tegn er blevet identificeret efter akut overdosering med dolutegravir eller rilpivirin ud over de tegn og symptomer, der er anført som bivirkninger.

Yderligere behandling skal ske i henhold til, hvad der er klinisk indikation for, eller hvad de nationale giftlinjer/-centraler anbefaler, hvis tilgængelige.

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med dolutegravir/rilpivirin. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering, herunder monitorering af vitale tegn med EKG (QT-interval) efter behov. Da dolutegravir og rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at de aktive stoffer kan elimineres væsentligt som følge af dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR21

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrase og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin-non-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI) af hiv-1. Rilpivirins aktivitet medieres ved ikke-kompetitiv hæmning af hiv-1 revers transkriptase (RT). Rilpivirin hæmmer ikke de humane cellulære DNA- polymeraser α, β og γ.

Farmakodynamisk virkning

Antiviral aktivitet i cellekultur
Dolutegravirs IC_{50} mod forskellige laboratoriestammer var ved brug af PBMC 0,5 nM og lå ved brug af MT-4-celler i intervallet 0,7-2 nM. Der blev set tilsvarende IC_{50}-værdier for kliniske isolater uden nogen større forskel mellem undertyperne; i et panel på 24 hiv-1-isolater af clade A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gennemsnitlige IC_{50}-værdi 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Den gennemsnitlige IC_{50}-værdi for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

Rilpivirin udviste aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype-hiv-1 i en akut inficeret T-cellelinje med en median IC_{50}-værdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Der er begrænset *in vitro*-aktivitet mod hiv-2 med rilpivirin med IC_{50}-værdier fra 2.510 til 10.830 nM.

Rilpivirin har også vist antiviral aktivitet mod et bredt panel af hiv-1 gruppe M (clade A, B, C, D, F, G, H) primære isolater med IC_{50}-værdier fra 0,07 til 1,01 nM og gruppe O primære isolater med EC_{50}-værdier fra 2,88 til 8,45 nM.

Virkning af humant serum og serumproteiner
I 100 % humant serum var den gennemsnitlige ændring i dolutegravirs proteinfoldning en faktor 75, hvilket resulterede i en proteinjusteret IC_{90}-værdi på 0,064 µg/ml.

Der blev observeret en reduktion i rilpivirins antivirale aktivitet ved tilstedeværelse af 1 mg/ml alfa-1-glycoproteinsyre, 45 mg/ml humant serumalbumin og 50 % humant serum som vist via median IC_{50}-værdier på henholdsvis 1,8; 39,2 og 18,5.

Resistens

Resistens in vitro
Udvikling af resistens *in vitro* undersøges ved hjælp af seriel passage. For dolutegravir (ved anvendelse af laboratoriestammen hiv 1-IIIB) viste de selekterede mutationer sig langsomt under passage over 112 dage med substitutioner på position S153Y og F. Disse mutationer blev ikke selekteret hos patienter, der blev behandlet med dolutegravir i de kliniske studier. Ved brug af stamme NL432, blev integrasemutationerne E92Q (foldændring [FC] 3) og G193E (FC 3) selekteret. Disse mutationer er blevet selekteret hos patienter med præeksisterende raltegravir-resistens, og som så blev behandlet med dolutegravir (anført som sekundære mutationer for dolutegravir).

I yderligere selektionseksperimenter, hvor der blev brugt kliniske isolater af undertype B, blev mutation R263K set i alle fem isolater (efter 20 uger og fremefter). I isolater af undertype C (n = 2) og A/G (n = 2) blev integrasesubstitutionen R263K selekteret i ét isolat og G118R i to isolater. R263K blev rapporteret fra to individuelle patienter med undertype B og C i det kliniske program i fase III for ART-erfarne, INI-naive (integrasehæmmere) personer, men uden effekt på følsomheden over for dolutegravir *in vitro*. G118R nedsætter følsomheden over for dolutegravir i stedspecifikke mutanter (FC 10), men blev ikke påvist hos patienter, der fik dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutationer for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke følsomheden over for dolutegravir *in vitro* som enkeltvise mutationer. Når mutationer anført som sekundære integrasehæmmer-relaterede mutationer (for raltegravir/elvitegravir) lægges til

primære mutationer (med eksklusion af Q148) i eksperimenter med stedspecifikke mutanter, er følsomheden over for dolutegravir fortsat på eller i nærheden af viltypeniveau. I tilfældet med virus med Q148-mutationen, betragtes stigende dolutegravir FC som stigningen i antallet af sekundære mutationer. Virkningen af mutationer baseret på Q148 (H/R/K) svarede også til eksperimenterne med passage *in vitro* med stedspecifikke mutanter. I seriepassage med stedspecifikke mutanter baseret på stamme NL432 på N155H eller E92Q, blev der ikke set nogen yderligere selektion af resistens (FC uændret omkring 1). Blev passagen derimod startet med mutanter med mutation Q148H (FC 1), blev der akkumuleret en række sekundære mutationer, der var relateret til raltegravir, med en resulterende øgning af FC til værdier> 10.

En klinisk relevant fænotypisk skæringsværdi (FC vs. vildtypevirus) er ikke blevet fastlagt; genotypisk resistens var en bedre indikator for udfaldet.

Rilpivirin-resistente stammer blev selekteret i cellekultur startende fra vildtype-hiv-1 af forskellig oprindelse og clader samt NNRTI-resistent hiv-1. De mest almindeligt observerede aminosyresubstitutioner, der fremkom, inkluderede L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I. Resistens over for rilpivirin blev betragtet som værende tilstede, når FC i EC_{50}-værdi var over analysens biologiske skæringspunkt (BCO).

Resistens in vivo
Gennem 48 uger med sammenlignende data oplevede to personer, der fik dolutegravir plus rilpivirin, og to personer, der fortsatte deres nuværende antiretrovirale regime (CAR), bekræftet virologisk svigt, der opfyldte tilbagetrækningskriterier (CVW) på tværs af den samlede SWORD-1 (201636) og SWORD-2 (201637) undersøgelser. I alt elleve personer, der fik dolutegravir plus rilpivirin, opfyldte CVW i løbet af 148 uger, se tabel 3. De NNRTI-associerede substitutioner E138E/A og M230M/L blev påvist hos tre og to personer på tidspunktet for tilbagetrækningen.

Table 3: Resumé af resistens efter lægemiddelklasse for personer med bekræftet virologisk tilbagetrækning i tidlige og sene skiftefaser i SWORD-studierne

Regime/ behandling eksponering (uger)*	hiv-1 RNA (c/ml) (tidspunkt)		Mutation af lægemiddelklasse***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Wk24)	466 (Wk24UNS)	G193E	G193E (1,02)	ingen	ingen
DTG+RPV / 47	1.059.771 (Wk36)	1018 (Wk36 UNS)	ingen	ingen	ingen	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Wk64)	217 (Wk76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Wk64)	1174 (Wk64UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	ingen	ingen
DTG+RPV / 88	278 (Wk76)	2571 (Wk88)	ingen	ingen	ingen	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Wk88)	289 (Wk88UNS)	ND	ingen	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Wk88)	225 (Wk100)	ingen	ingen	ingen	ingen
DTG+RPV / 105	651 (Wk100)	1105 (Wk100UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/l (31)

DTG+RPV / 120	118 (Wk112)	230 (Wk12UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	ingen	M230M/I (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Wk136)	7247 (Wk 136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

*Resistenstestning ved tidpunkt for virologisk svigt, mislykkedes for en person, derfor er detaljer ikke inkluderet i denne tabel.
** CVW blev opfyldt ved to virale belastninger i træk efter dag 1 ≥50 c/ml, hvor den anden var >200 c/ml.
*** Baseline analysen viser kun genotypisk data og ikke fænotypisk data.

CAR = nuværende antiretrovirale regime; DTG + RPV = dolutegravir plus rilpivirin
SVW = formodede virologiske tilbagetrækningskriterier; CVW = bekræftet virologisk tilbagetrækningskriterier; BL = resultater af resistens testning ved baseline; VW = resultater af resistens testning, når CVW kriterierne er opfyldt; Wk = uge; UNS = uplanlagte besøg; "ND" baseline testning blev ikke udført, da PBMC/fuldblodsprøver ikke blev opsamlet; "ingen" indikerer ingen observeret resistens; "NR" indikerer, at data ikke er rapporterede, grundet mislykket prøve eller prøve utilgængelighed.

Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + 2 NRTI'er i fase IIb og fase III, blev der ikke set udvikling af resistens over for integrasehæmmere eller over for NRTI-klassen (n = 876 opfølgning på 48-96 uger).

Hos patienter med tidligere behandlingssvigt, men som var naive over for integrasehæmmere (studie SAILING), blev der observeret integrasehæmmer-substitutioner hos 4 ud af 354 patienter (opfølgning på 48 uger), som blev behandlet med dolutegravir kombineret med et af investigator udvalgt baggrundsregime (BR). Af disse 4 patienter havde 2 en unik R263K-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 1,93, en person havde en polymorf V151V/I-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 0,92, og 1 person havde eksisterende integrasemutationer og anses for at have været integrasehæmmererfaren eller inficeret med integrasehæmmerresistent virus ved overførsel. R263K-mutationen blev også selekteret *in vitro* (se ovenfor).

I fase III studierne med rilpivirin viser de sammenlagte uge 48-resistensanalyser med tidligere ubehandlede patienter at 62 ud af 72 med virologisk svigt i rilpiviringruppen havde resistensdata ved *baseline* og på tidspunktet for virologisk svigt. I denne analyse var de resistensrelaterede mutationer (RAM) forbundet med NNRTI-resistens, der blev udviklet i mindst 2 af tilfældene med virologisk svigt af rilpivirin: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. I disse studier blev respons ikke påvirket af tilstedeværelsen af mutationerne V90I og V189I ved *baseline*. E138K-substitutionen fremkom hyppigst under behandling med rilpivirin og sædvanligvis i kombination med M184I-substitutionen. I analysen i uge 48 havde 31 ud af 62 personer med virologisk svigt af rilpivirin samtidig RAM forbundet med NNRTI og NRTI. 17 ud af de 31 havde en kombination af E138K og M184I. De almindeligste mutationer var de samme i analyserne fra uge 48 og uge 96. I analysen fra uge 48 sammenholdt med uge 96 forekom der yderligere 24 (3,5 %) og 14 (2,1 %) tilfælde af virologisk svigt i henholdsvis rilpivirin- og efavirenzgruppen.

Krydsresistens

Virus med stedspecifikke INI-mutanter
Dolutegravirs aktivitet blev bestemt mod et panel af 60 INI-resistente stedspecifikke hiv 1-mutantvirus (28 med en enkelt substitution og 32 med 2 eller flere substitutioner). T66K, I151L og S153Y med en enkelt INI-resistent substitution medførte et fald, der var større end 2 gange, i dolutegravirs følsomhed (interval: 2,3 gange til 3,6 gange i forhold til referencen). Kombinationer af multiple substitutioner T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R eller K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 og substitutioner på E138/G140/Q148 udviste et større end 2 gange fald i dolutegravirfølsomhed (interval: 2,5 - 21 gange i forhold til referencen).

Virus med stedspecifikke NNRTI-mutanter
I et panel af 67 hiv-1-rekombinante laboratoriestammer med én aminosyresubstitution på RT-positioner relateret til NNRTI-resistens, herunder de mest almindeligt fundne K103N og Y181C, resulterede rilpivirin i antiviral aktivitet (FC≤BCO) mod 64 (96 %) af disse stammer. Aminosyresubstitutionerne, der optrådte enkeltvis og var forbundet med tab af følsomhed over for rilpivirin, var: K101P, Y181I og Y181V. K103N- substitutionen alene medførte ikke nedsat følsomhed over for rilpivirin, men kombinationen af K103N og L100I medførte en følsomhedsreduktion over for rilpivirin på 7 gange.
Når alle tilgængelige *in vitro*- og *in vivo*-data tages i betragtning, vil tilstedeværelse af følgende aminosyresubstitutioner ved *baseline* sandsynligvis påvirke rilpivirins aktivitet: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I eller M230L.

Rekombinante kliniske isolater
I alt 705 raltegravir-resistente isolater fra raltegravir-erfarne patienter blev analyseret for følsomhed over for dolutegravir. Dolutegravir havde en FC< 10 mod 94 % af de 705 kliniske isolater.

Rilpivirin bevarede sensitivitet (FC ≤ BCO) over for 62 % af 4.786 hiv-1-rekombinante kliniske isolater, der var resistente over for efavirenz og/eller nevirapin.

Tidligere ubehandlede hiv-1-inficerede voksne patienter
I den sammenlagte uge 96-analyse af virologisk svigt med viral belastning ≤ 100.000 kopier/ml ved *baseline* og resistens over for rilpivirin (n = 5) havde personerne krydsresistens over for henholdsvis efavirenz (n = 3), etravirin (n = 4) og nevirapin (n = 1).

Effekt på elektrokardiogram

Effekten af rilpivirin ved den anbefalede dosis på 25 mg en gang dagligt på QTcF-intervallet blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret og aktivt kontrolleret (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) overkrydsningsstudie med 60 raske voksne, hvor der blev udført 13 målinger i løbet af 24 timer ved steady state. Rilpivirin i den anbefalede dosis på 25 mg en gang dagligt forbindes ikke med klinisk relevant effekt på QTc.

Ved undersøgelse af supraterapeutiske doser rilpirivin på 75 mg en gang daglig og 300 mg en gang dagligt til raske voksne var de højeste gennemsnitlige tidsmæssigt afstemte (øvre konfidensgrænse på 95 %) forskelle i QTcF- interval i forhold til placebo efter baselinekorrektion henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. Steady state-administration af rilpivirin 75 mg en gang dagligt og 300 mg en gang dagligt resulterede i et gennemsnitligt C_{max} på henholdsvis ca. 2,6 og 6,7 gange højere end det gennemsnitlige C_{max} ved steady state, der blev observeret med den anbefalede dosis rilpivirin på 25 mg en gang dagligt (se pkt. 4.4).

Der sås ingen relevante virkninger af dolutegravir på QTc-intervallet ved behandling med cirka 3 gange højere dosis end den kliniske dosis.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden ved skift fra et antiretroviralt regime (med 2 NRTI'er plus enten en INI, en NNRTI eller en PI) til et 2-stof-regime med dolutegravir 50 mg og rilpivirin 25 mg blev vurdereret i 2 identiske 48 ugers, randomiserede, åbne, multicenter-, parallelgruppe-, noninferioritetsstudier, SWORD-1 (201636) og SWORD-2 (201637). Personerne indgik i studierne, hvis de var på deres første eller andet antiretrovirale regime uden virologisk svigt i anamnesen, ikke havde formodet eller kendt resistens over for noget antitretroviralt middel og havde været stabilt supprimeret (hiv-1 RNA <50 kopier/ml) i mindst 6 måneder før screening. Personerne blev randomiseret 1:1 til at fortsætte med deres CAR eller skifte til et 2-stof-regime med dolutegravir plus rilpivirin administreret en gang dagligt. Det primære effektendepunkt for SWORD-studierne var andelen af personer med hiv-1-RNA <50 kopier/ml i plasma ved uge 48 (snapshot-algoritme for ITT-E-populationen).

I den sammenlagte analyse var karakteristika de samme i behandlingsgrupperne ved *baseline* med personernes medianalder på 43 år (28 % med alder 50 år eller ældre, 3 % med alder 65 år eller ældre), 22 % var kvinder, 20 % var ikke-hvide, og 77 % var CDC-klasse A. Median for CD+celletal var omkring 600 celler pr. mm^3, hvor 11 % havde CD4+ celletal på færre end 350 celler pr. mm^3. I den sammenlagte analyse fik 54 %, 26 % og 20 % af personerne henholdsvis et NNRTI, PI eller INI, der var valgt i klassen af tredjebehandlingsmidler ved *baseline* inden randomiseringen.

Den sammenlagte, primære analyse viste, at dolutegravir plus rilpivirin er noninferior i forhold til CAR, idet 95 % af personerne i begge grupper opnåede det primære endepunkt på <50 kopier/ml hiv-1-RNA i plasma ved uge 48 baseret på snapshot-algoritmen (tabel 4).

Resultaterne for det primære endepunkt er vist i tabel 4 sammen med andre resultater (blandt andet resultater fordelt efter væsentlige kovariater ved *baseline*) for de sammenlagte studier SWORD-1 og SWORD-2.

Tabel 4: Virologiske resultater af randomiserede behandlinger ved uge 48 (snapshot-algoritme)

	Sammenlagte data* fra SWORD-1 og SWORD-2**	
	DTG + RPV (N = 513) n (%)	**CAR (N = 511) n (%)**
hiv-1-RNA <50 kopier/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Behandlingsdifference*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Manglende virologisk respons**	3 (<1 %)	6 (1 %)
Årsager		
Data i vinduet ikke <50 kopier/ml	0	2 (<1 %)
Seponeret pga. manglende effekt	2 (<1 %)	2 (<1 %)
Seponeret af andre årsager, hvor der ikke var <50 kopier/ml	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Ændring i ART	0	1 (<1 %)
Ingen virologiske data i uge 48-vinduet	24 (5 %)	20 (4 %)
Årsager		
Trukket ud af studiet/stof seponeret pga. bivirkning eller dødsfald	17 (3 %)	3 (<1 %)
Trukket ud af studiet/stof seponeret af andre årsager	7 (1 %)	16 (3 %)
Manglende data i vinduet, men fortsatte i studiet	0	1 (<1 %)
hiv-1-RNA <50 kopier/ml fordelt efter kovariater ved *baseline*		
	n/N (%)	n/N (%)
***Baseline*-CD4+ (celler/ mm^3)**		
<350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
Lægemiddel i klassen af tredjebehandlingsmidler ved *baseline*		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
Køn		
Mand	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Kvinde	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
Race		
Hvid	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andre	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)

	Sammenlagte data*** fra SWORD-1 og SWORD-2	
	DTG + RPV (N = 513) n (%)	**CAR (N = 511) n (%)**
Alder (år)		
<50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)

* Justeret for stratificeringsfaktorer ved *baseline* og evalueret ved hjælp af en noninferioritetsmargen på - 8 %.
** Noninferioritet blev påvist for dolutegravir plus rilpivirin i forhold til CAR hos den del af personerne, der var klassificeret som uden virologisk respons, ved anvendelse af en noninferioritetsmargen på 4 %. Justeret difference (CI 95 %) -0,6 (-1,7, 0,6).
*** Resultaterne fra den samlede analyse stemmer overens med resultaterne fra de enkelte studier, hvor differencerne i andele, der opfyldte det primære endepunkt på <50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA ved uge 48 (baseret på snapshot-algoritmen) for DTG+RPV versus CAR, var -0,6 (95 % CI: -4,3; 3,0) for SWORD-1 og 0,2 (95 % CI: -3,9; 4,2) for SWORD-2 med en på forhånd fastlagt inferioritetsmargen på -10 %.
N = Antal personer i hver behandlingsgruppe
CAR = current antiretroviral regimen (nuværende antitretrovirale regime),
DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirin,
INI = Integrase inhibitor (integrasehæmmer), NNRTI = Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (non-nukleosid revers transkriptasehæmmer),
PI = Protease inhibitor (proteasehæmmer)

Ved uge 148 i de poolede SWORD-1 og SWORD-2 studier havde 84 % af personer, der fik dolutegravir plus rilpivirin fra studiets start, plasma hiv-1 RNA <50 kopier/ml baseret på Snapshot-algoritmen. Hos personer, der indledningsvis forblev på deres CAR og skiftede til dolutegravir plus rilpivirin ved uge 52, havde 90 % plasma hiv-1 RNA <50 kopier/ml ved uge 148 baseret på Snapshot-algoritmen, som var sammenlignelig med responsraten (89 %) observeret ved uge 100 (lignende eksponeringsvarighed) hos personer, der fik dolutegravir plus rilpivirin ved studiets start.

Effekt på knogler
I et DEXA-substudie steg den gennemsnitlige knoglemineraltæthed (BMD) fra *baseline* til uge 48 hos personer, der skiftede til dolutegravir plus rilpvirin (1,34 % i hele hoften og 1,46 % i lænderygsøjlen) sammenlignet med dem, der fortsatte med en behandling med et antiretroviralt regime, hvori TDF indgik (0,05 % i hele hoften og 0,15 % i lænderygsøjlen). En eventuel gavnlig virkning på frakturraten blev ikke undersøgt.

Graviditet

Der foreligger ingen data om virkningen og sikkerheden for kombinationen af dolutegravir og rilpivirin under graviditet.
Rilpivirin kombineret med et baggrundsregime blev evalueret i et klinisk studie med 19 gravide kvinder i løbet af andet og tredje trimester og postpartum. De farmakokinetiske data påviste, at den samlede eksponering (AUC) for rilpivirin som en del af et antiretroviralt regime var ca. 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6-12 uger). Af de 12 personer, der gennemførte studiet, var 10 personer viralt hæmmet i slutningen af studiet. Hos de andre 2 personer blev der postpartum observeret en forøgelse i viral belastning, for 1 person på grund af suboptimal adhærens. Der sås ingen overførsel fra mor til barn hos nogen af de 10 spædbørn født af de mødre, som gennemførte studiet, og for hvem hiv-statussen var tilgængelig. Der var ingen nye sikkerhedsfund sammenlignet med den kendte sikkerhedsprofil for rilpivirin hos hiv-1-inficerede voksne.

I begrænsede data fra et mindre antal kvinder, der fik dolutegravir 50 mg en gang dagligt i kombination med et baggrundsregime, var den samlede eksponering (AUC) for dolutegravir 37% lavere i 2. trimester af graviditeten og 29% lavere i 3. trimester af graviditeten sammenlignet med postpartum (6-12 uger). Af de 29 personer, der gennemførte studiet, var 27 personer viralt hæmmet i

slutningen af studiet. Der sås ingen overførsel fra mor til barn. Mens 24 spædbørn blev bekræftet at være uinficerede, var 5 uvisse på grund af utilstrækkelig testning, se pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Juluca i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv-infektion (se pkt. 4.2 vedr. information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Juluca er bioækvivalent med en 50 mg dolutegravir tablet og en 25 mg rilpivirin tablet, der administreres sammen med et måltid.

Dolutegravirs farmakokinetik er omtrent den samme hos raske og hiv-inficerede personer. PK-variabiliteten af dolutegravir er lav til moderat. I fase I-studier hos raske personer lå inter-individ-variabiliteten (CVb %) for AUC og C_{max} i intervallet ~20-40 % og Cτ i intervallet 30-65 % på tværs af studierne. PK-variabiliteten af dolutegravir mellem individerne var højere hos hiv-inficerede personer end hos raske personer. Intra-individ-variabiliteten (CVw %) er lavere end inter-individ-variabiliteten.

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret hos raske voksne personer og hos antiretroviralnaive hiv-1-inficerede patienter. Systemisk eksponering for rilpivirin var generelt lavere hos hiv-1-inficerede patienter end hos raske personer.

Absorption

Dolutegravir absorberes hurtigt efter oral administration, med en median-T_{max} 2-3 timer efter dosering af tabletformulering. Efter oral administration nås rilpivirins maksimale plasmakoncentration generelt inden for 4-5 timer.

Juluca skal tages sammen med et måltid for at opnå optimal absorption af rilpivirin (se pkt. 4.2). Når Juluca blev taget sammen med et måltid, blev både dolutegravirs og rilpivirins absorption øget. Måltider med moderat og højt fedtindhold øgede dolutegravirs AUC(0-∞) med cirka 87 % og C_{max} med cirka 75 %. Rilpivirins AUC(0-∞) blev øget med 57 % og 72 % og C_{max} med 89 % og 117 % med måltider med henholdsvis moderat og højt fedtindhold sammenlignet med faste. Hvis Juluca tages ved faste eller kun sammen med en proteinrig ernæringsdrik, kan dette resultere i nedsat plasmakoncentration af rilpivirin, hvilket muligvis kan reducere Julucas terapeutiske effekt.

Den absolutte biotilgængelighed af dolutegravir eller rilpivirin er ikke klarlagt.

Fordeling

Dolutegravir er i høj grad bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 17 l til 20 l hos hiv-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse. Bindingen af dolutegravir til plasmaproteiner er uafhængig af dolutegravirs koncentration. Forholdet mellem den samlede koncentration af lægemiddelrelateret radioaktivitet i blod og plasma lå i gennemsnit fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal association af radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Den ubundne fraktion af dolutegravir i plasma øges ved lave niveauer af serumalbumin (<35 g/l), som der er set hos personer med moderat nedsat leverfunktion.

Dolutegravir er til stede i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir plus abacavir/lamivudin lå koncentrationen af dolutegravir i CSF i gennemsnit på 18 ng/ml (sammenlignelig med plasmakoncentrationen af ubundet dolutegravir, og over IC_{50}-værdien).

Dolutegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd. AUC i cervicovaginalvæske, cervikalt væv og vaginalt væv var 6-10 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 %, og AUC i rektalt væv 17 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved steady state.

Rilpivirin er ca. 99,7 % bundet til plasmaproteiner *in vitro*, primært til albumin. Fordelingen af rilpivirin i andre kompartmenter end plasma (f.eks. cerebrospinalvæske og genitalsekreter) er ikke vurderet hos mennesker.

Biotransformation

Dolutegravir metaboliseres primært ved glukuronidering via UGT1A1 og med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma; renal elimination af uomdannet aktivt stof er lav (<1 % af dosis). 53 % af den samlede orale dosis udskilles uomdannet i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet aktivt stof eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. 32 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen og består primært af enten et glukuronid af dolutegravir (18,9 % af den samlede dosis), en metabolit, der er dannet ved N-dealkylering (3,6 % af den samlede dosis), eller en metabolit, der er dannet ved oxidation ved det benzyliske carbon (3,0 % af den samlede dosis).

In vitro-studier tyder på, at rilpivirin primært gennemgår oxidativ metabolisme medieret af CYP3A-systemet.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro har dolutegravir ikke direkte, eller kun svagt, vist hæmning (IC_{50}>50 µM) af enzymerne cytokrom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transportørerne Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. Dolutegravir inducerede ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baseret på disse data forventes det ikke, at dolutegravir påvirker farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportører (se pkt. 4.5).

In vitro var dolutegravir ikke et substrat for humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

Elimination

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den tilsyneladende orale clearance (CL/F) er cirka 1 l/t hos hiv-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

Rilpivirins terminale elimineringshalveringstid er ca. 45 timer. Efter administration af en enkelt peroral dosis af ^{14}C-rilpivirin kunne gennemsnitligt 85 % og 6,1 % af radioaktiviteten genfindes i henholdsvis fæces og urin. I fæces udgjorde uforandret rilpivirin gennemsnitligt 25 % af den administrerede dosis. Kun spor af uforandret rilpivirin (<1 % af dosis) blev påvist i urin.

Særlige patientpopulationer

Pædiatrisk populatation
Hverken Juluca eller kombinationen af dolutegravir og rilpivirin som enkeltenheder er undersøgt hos børn. Anbefalinger om dosering til pædiatriske patienter kan ikke gives på grund af utilstrækkelige data (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken af dolutegravir hos 10 ART-erfarne hiv-1-inficerede unge (fra 12 år til < 18 år med en vægt ≥40 kg) viste, at en dosering på 50 mg dolutegravir oralt én gang dagligt resulterede i en eksponering for dolutegravir, der var sammenlignelig med den eksponering, der blev observeret hos voksne, som fik 50 mg dolutegravir oralt én gang dagligt. Farmakokinetikken blev evalueret hos

11 børn i alderen 6 til 12 år og viste, at 25 mg én gang dagligt hos patienter, som vejede mindst 20 kg, og 35 mg én gang dagligt hos patienter, som vejede mindst 30 kg, resulterede i en eksponering for dolutegravir, som var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne.

Farmakokinetikken af rilpirivin hos 36 ART-naive hiv-1-inficerede unge (fra 12 år til < 18 år), der fik rilpivirin 25 mg én gang dagligt, var sammenlignelig med farmakokinetikken hos de behandlingsnaive hiv-1-inficerede voksne, der fik rilpivirin 25 mg én gang dagligt. Legemsvægten havde ingen indvirkning på rilpivirins farmakokinetik hos pædiatriske personer i studie C213 (33 til 93 kg), det samme som var observeret hos voksne.

Ældre
En farmakokinetisk populationsanalyse, hvor der blev brugt data fra hiv-1-inficerede voksne, viste, at der ikke var nogen klinisk relevant betydning af alder på dolutegravirs eller rilpivirins eksponering. Farmakokinetiske data om anvendelse til personer> 65 år er meget begrænset.

Nedsat nyrefunktion
Renal clearance af uomdannet aktivt stof er en mindre vej til elimination af dolutegravir. Et studie af dolutegravirs farmakokinetik blev udført hos personer med svært nedsat nyrefunktion (CLcr <30 ml/min) og svarede til raske kontrolpersoner. Eksponeringen for dolutegravir blev reduceret med omkring 40 % hos personer med alvorligt nyresvigt. Mekanismen bag denne reduktion er ukendt. Rilpivirins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens.

Renal elimination af rilpivirin er ubetydelig. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Dolutegravir/rilpivirin bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, da plasmakoncentrationen kan øges som følge af ændring i lægemiddeloptagelse, -fordeling og/eller -metabolisme, der er sekundær til nyredysfunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom må dolutegravir/rilpivirin kun kombineres med en stærk CYP3A-hæmmer, hvis fordelen opvejer risikoen. Dolutegravir/rilpivirin er ikke undersøgt hos patienter i dialyse. Da dolutegravir og rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at stofferne vil kunne elimineres signifikant ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion
Dolutegravir og rilpivirin metaboliseres og elimineres primært af leveren. En enkelt dosis på 50 mg dolutegravir blev administreret til 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) og til 8 tilsvarende raske voksne kontrolpersoner. Mens den totale koncentration af dolutegravir i plasma var ens for de to grupper, blev en 1,5- til 2-gange øgning i ubundet eksponering for dolutegravir observeret hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske kontrolpersoner.

I et studie af rilpivirin, hvor 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score A) blev sammenlignet med 8 matchede kontrolpersoner, og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score B) blev sammenlignet med 8 matchede kontrolpersoner, var eksponeringen ved flere doser af rilpivirin 47 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion og 5 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Det kan dog ikke udelukkes, at eksponering for farmakologisk aktivt, ubundet rilpivirin øges signifikant ved moderat nedsat leverfunktion.

Det anses ikke for nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Dolutegravir/rilpivirin skal anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) på dolutegravirs eller rilpivirins farmkokinetik er ikke blevet undersøgt, derfor frarådes anvendelse af dolutegravir/rilpivirin hos disse patienter.

Køn
Farmakokinetiske populationsanalyser fra studier med de individuelle komponenter viste, at køn ikke havde nogen klinisk relevant effekt på dolutegravirs eller rilpivirins farmakokinetik.

Race
Der blev ikke fundet nogen farmakokinetiske forskelle af klinisk betydning for dolutegravir eller rilpivirin på grund af race.

Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus
Farmakokinetiske populationsanalyser tydede på, at co-infektion med hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir eller rilpivirin. Personer med hepatitis B-co-infektion eller hepatitis C-infektion, som havde brug for anti-HCV-behandling, blev ekskluderet fra studier med kombinationen af de to stoffer dolutegravir og rilpivirin.

Graviditet og postpartum
Der foreligger ingen farmakokinetiske data for kombinationen af dolutegravir og rilpivirin under graviditet. I begrænsede data fra et mindre antal kvinder i studiet IMPAACT P1026, som fik 50 mg dolutegravir en gang dagligt under graviditetetens 2. trimester, var de gennemsnitlige intra-individuelle værdier for C_{max}, AUC_{24h} og C_{min} for total-dolutegravir henholdsvis 26 %, 37 % og 51 % lavere ved sammenligning med postpartum. Under graviditetens 3. trimester var værdierne for C_{max}, AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 25 %, 29 % og 34 % lavere ved sammenligning med postpartum (se pkt. 4.6).

Hos kvinder, der fik 25 mg rilpivirin en gang dagligt under graviditetens 2. trimester, var de gennemsnitlige intra-individuelle værdier for C_{max}, AUC_{24h} og C_{min} for total-rilpivirin henholdsvis 21 %, 29 % og 35 % lavere ved sammenligning med postpartum. Under graviditetens 3. trimester var værdierne for C_{max}, AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere ved sammenligning med postpartum (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.6).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata
Non-kliniske data for dolutegravir og rilpivirin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Mens dolutegravir ikke var karcinogent i langvarige dyreforsøg, forårsagede rilpivirin en stigning i hepatocellulære neoplasmer hos mus, der kan være artsspecifikke.

Reproduktionstoksikologistudier

I reproduktionstoksiske dyreforsøg blev det påvist, at dolutegravir passerer placenta.

Dolutegravir påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter ved 33 gange højere eksponering end AUC-eksponeringen ved 50 mg human klinisk dosis.

Oral administration af dolutegravir til drægtige rotter udløste ikke maternel toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (38 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC).

Oral administration af dolutegravir til drægtige kaniner udløste ikke udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (0,56 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC).

Rilpivirinundersøgelser i rotter og kaniner har ikke vist nogen teratogenicitet og ingen tegn på relevant embryonal eller føtal toksicitet eller påvirkning af den reproduktive funktion ved eksponeringer, der er henholdsvis 15 og 70 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg én gang dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Mannitol (E421)
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K29/32)
Natriumstivelsesglycolat
Natriumstearylfumarat
Lactosemonohydrat
Croscarmellosenatrium
Povidon (K30)
Polysorbat 20
Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
Gult jernoxid (E172)
Rødt jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvide HDPE (højdensitetspolyethylen)-beholdere lukket med børnesikret lukke af polypropylen med en polyethylenbelagt induktionsforsegling. Hver pakning indeholder en beholder med 30 filmovertrukne tabletter og et tørremiddel.

Multipakninger, der indeholder 90 (3 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter. Hver pakning med 30 tabletter indeholder et tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1282/001
EU/1/18/1282/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. maj 2018
Dato for seneste fornyelse: 12 januar 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (KUN ENKELTPAKNINGER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Juluca 50 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
dolutegravir/rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1282/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

juluca

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (KUN MULTIPAKNINGER - MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Juluca 50 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.
dolutegravir/rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1282/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

juluca

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INTERMEDIÆR KARTON (UDEN BLUE BOX – DEL AF MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Juluca 50 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.
dolutegravir/rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1282/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

juluca

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Juluca 50 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.
dolutegravir/rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1282/001
EU/1/18/1282/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Juluca 50 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
dolutegravir/rilpivirin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Juluca
3. Sådan skal du tage Juluca
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Juluca er et lægemiddel, der indeholder to aktive stoffer, som anvendes til behandling af hiv (humant immundefektvirus) -infektion: dolutegravir og rilpivirin. Dolutegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*, og rilpvirin tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI'er)*.

Juluca anvendes til behandling af hiv-infektion hos voksne i alderen 18 år og derover, som tager andre antiretrovirale lægemidler, og hvis hiv-1-infektion er under kontrol gennem mindst 6 måneder. Juluca skal muligvis erstatte dine nuværende antiretrovirale lægemidler.

Juluca holder mængden af hiv virus i kroppen på et lavt niveau. Dette hjælper din krop til at bevare antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Juluca

Tag ikke Juluca
- hvis du er allergisk over for dolutegravir eller rilpivrin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Juluca (angivet i punkt 6)

Tag ikke Juluca, hvis du tager et af følgende lægemidler, da de kan påvirke virkningen af Juluca:
- fampridin (også kendt som dalfampridin; der anvendes til multipel sklerose)
- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (lægemidler til behandling af epilepsi og til forebyggelse af anfald).
- rifampicin, rifapentin (lægemidler til behandling af visse infektioner, der skyldes bakterier, såsom tuberkulose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (lægemidler til forebyggelse og behandling af mavesår, halsbrand eller tilbageløb af mavesyre).

- dexamethason (et kortikosteroid, som bruges til behandling af mange tilstande, f.eks. betændelse og allergiske reaktioner), når det tages gennem munden eller som indsprøjtning, bortset fra som enkeltdosis
- produkter, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, som anvendes mod depression).

Spørg lægen, om der er alternativer, hvis du tager et af disse lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Allergiske reaktioner
Juluca indeholder dolutegravir. Dolutegravir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en overfølsomhedsreaktion. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Juluca.
→ **Læs oplysningerne** under 'Allergiske reaktioner' i punkt 4 i denne indlægsseddel.

Leverproblemer, herunder hepatitis B og/eller C
Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft **problemer med din lever**, herunder hepatitis B og/eller C. Din læge vil vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage dette lægemiddel.

Hold øje med vigtige symptomer
Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Disse tilstande omfatter:
- symptomer på infektion og betændelse
- ledsmerter, stive led og knogleproblemer.

Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Juluca.
→ **Læs oplysningerne under 'Andre mulige bivirkninger' i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Børn og unge
Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Juluca
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Juluca må ikke tages sammen med visse andre lægemidler (se under 'Tag ikke Juluca' tidligere under punkt 2).

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Juluca eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Juluca kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.
Fortæl lægen, hvis du tager nogle af lægemidlerne, *der står på følgende liste*:
- metformin, til behandling af **diabetes** (sukkersyge)
- lægemidler, der kan forårsage livstruende, uregelmæssig hjerterytme (*torsades de pointes).* Da flere forskellige lægemidler kan være årsag til denne tilstand, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl
- lægemidler kaldet **antacida** (syreneutraliserende lægemidler), til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand. Tag ikke et antacid** i 6 timer, før du tager Juluca, eller i mindst 4 timer efter at du har taget Juluca. (Se også punkt 3, 'Sådan skal du tage Juluca')
- **calciumtilskud, jerntilskud og multivitaminer** skal tages samtidig med Juluca sammen med et måltid. Hvis du ikke kan tage disse tilskud samtidig med Juluca, må du **ikke tage calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer** i 6 timer, før du tager Juluca, eller i mindst 4 timer efter at du har taget Juluca (se også punkt 3, 'Sådan skal du tage Juluca')

- lægemidler kaldet **H_2-receptorantagonister** (for eksempel cimetidin, famotidin, nizatidin eller ranitidin) til behandling af mavesår eller **sår på tarmen** eller til **lindring af halsbrand, der skyldes tilbageløb af syre**. **Tag ikke disse lægemidler** i 12 timer, før du tager Juluca, eller i mindst 4 timer efter at du har taget Juluca. (Se også punkt 3, 'Sådan skal du tage Juluca')
- ethvert lægemiddel til behandling af **hiv-infektion**
- rifabutin, til behandling af tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfektioner.** Hvis du tager rifabutin, vil din læge måske skulle give dig yderligere en dosis rilpivirin til behandling af din hiv-infektion (se punkt 3, 'Sådan skal du tage Juluca')
- artemether/lumefantrin til forebyggelse af **malaria**
- clarithromycin og erythromycin til behandling af **bakterieinfektioner**
- methadon, til behandling af opioidafhængighed
- dabigatranetexilat, der anvendes til at behandle eller forebygge **blodpropper**.

→ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet,** hvis du tager nogle af disse lægemidler. Lægen vil beslutte, om du har brug for flere kontroller.

Graviditet
Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:
→ **Det anbefales ikke at anvende Juluca. Spørg din læge** til råds.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil gennemgå din behandling. Stop ikke med at tage Juluca uden at konsultere din læge, da det kan skade dig og dit ufødte barn.

Amning
Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstoffet, dolutegravir, i Juluca kan overføres til din modermælk. Det vides ikke om det andet indholdsstof, rilpivirin, kan overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed
Juluca kan gøre dig svimmel, træt eller døsig og give andre bivirkninger, som gør dig mindre opmærksom.
→ Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

Juluca indeholder lactose
Tal med lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Juluca

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den anbefalede dosis Juluca er **en tablet én gang dagligt.** Juluca **skal tages sammen med et måltid.** Måltidet er vigtigt, for at du kan få det rette niveau af lægemidlet i kroppen. En proteinrig ernæringsdrik alene kan ikke erstatte et måltid.
- Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletten, for at sikre at den fulde dosis er indtaget.

Rifabutin
Rifabutin, som er et lægemiddel til behandling af visse bakterieinfektioner, kan nedsætte mængden af Juluca i kroppen og gøre det mindre effektivt.
Hvis du tager rifabutin, vil din læge måske skulle give dig yderligere en dosis rilpivirin. Tag rilpivirintabletten samtidigt med, at du tager Juluca.
→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage rifabutin sammen med Juluca.

Antacida (syreneutraliserende lægemidler)
Antacida, der anvendes til behandling af fordøjelsesbesvær og halsbrand, kan modvirke optagelsen af Juluca i kroppen og gøre det mindre effektivt.
Tag ikke et antacid i 6 timer, før du tager Juluca, eller i mindst 4 timer efter at du har taget Juluca.
→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage syreneutraliserende lægemidler sammen med Juluca.

Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer.
Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer kan modvirke optagelsen af Juluca i kroppen og gøre det mindre effektivt.
Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer skal tages samtidig med Juluca. Juluca skal tages sammen med et måltid.
Hvis du ikke kan tage disse tilskud samtidig med Juluca, må du ikke tage calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer i 6 timer, før du tager Juluca, eller i mindst 4 timer efter at du har taget Juluca.
→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer sammen med Juluca.

H_2-receptorantagonister (for eksempel cimetidin, famotidin, nizatidin eller ranitidin)
H_2-receptorantagonister kan modvirke optagelsen af Juluca i kroppen og gøre det mindre effektivt.
Tag ikke et disse lægemidler i 12 timer, før du tager Juluca, eller i mindst 4 timer efter at du har taget Juluca.
→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage disse lægemidler sammen med Juluca.

Hvis du har taget for meget Juluca
Kontakt straks lægen eller apoteket, hvis du har taget for mange Juluca tabletter. Tag Juluca-pakningen med, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Juluca
Hvis du bemærker det inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor du plejer at tage Juluca, skal du tage tabletten så hurtigt som muligt. Juluca tabletten skal tages sammen med et måltid. Tag derefter den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis du bemærker det efter 12 timer, skal du springe denne dosis over og tage de næste doser på de sædvanlige tidspunkter.
→**Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op inden for 4 timer efter at have taget Juluca, skal du tage en anden tablet sammen med et måltid. Hvis du kaster op mere end 4 timer efter at have taget Juluca, behøver du ikke tage en anden tablet før din næste planlagte dosis.

Du må ikke stoppe med at tage Juluca, medmindre lægen foreskriver det.
Tag dette lægemiddel så længe, som lægen anbefaler. Du må ikke stoppe med at tage Juluca, medmindre lægen beder dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger**, derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred**.

Allergiske reaktioner
Juluca indeholder dolutegravir. Dolutegravir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en *overfølsomhedsreaktion*. Dette er en ikke almindelig reaktion (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) hos personer, der tager dolutegravir. Hvis du får nogen af følgende symptomer:
- hududslæt
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

→ **Gå til lægen straks.** Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser for at tjekke din lever, dine nyrer eller dit blod og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Juluca.

Meget almindelige bivirkninger
Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**:
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- kvalme
- problemer med at sove (*insomni*).

Meget almindelige bivirkninger, der muligvis kan ses i blodprøver, er:
- øget niveau af leverenzymer (aminotransferaser)
- stigning i cholesterol
- stigning i pancreas-amylase (et fordøjelsesenzym).

Almindelige bivirkninger
Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**:
- nedsat appetit
- udslæt
- kløe
- opkastning
- mavesmerter eller ubehag i maven
- vægtøgning
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- døsighed
- søvnforstyrrelser
- unormale drømme
- manglende energi (*træthed*)
- depression (følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs)
- nedtrykthed
- angst
- mundtørhed.

Almindelige bivirkninger, der muligvis kan ses i blodprøver, er:
- øget niveau af enzymer, der dannes i musklerne (kreatinkinase)
- nedsat antal blodplader, der bidrager til, at blodet størkner
- lavt antal hvide blodceller
- fald i hæmoglobin (blodprocent)
- stigning i triglycerider (en type fedt)
- stigning i lipase (et enzym, der bidrager til at nedbryde fedtstoffer)
- stigning i bilirubin (en test af leverfunktionen) i blodet.

Ikke almindelige bivirkninger
Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer:**

- allergisk reaktion (*overfølsomhedsreaktion*) (se 'allergiske reaktioner' tidligere under dette punkt)
- leverbetændelse (*hepatitis*)
- selvmordstanker eller selvmordsadfærd (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- panikanfald
- smerter i led
- muskelsmerter.

Sjældne bivirkninger
Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**:
- leversvigt (tegn kan være gulfarvning af huden og det hvide i øjnene eller usædvanlig mørk urin)
- selvmord (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer).

→ **Fortæl det omgående til lægen,** hvis du oplever psykiske problemer (se også andre psykiske problemer ovenfor)**.**

Hyppighed ikke kendt
Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data:
- tegn eller symptomer på betændelsestilstand eller infektion, for eksempel feber, kulderystelser, svedeture (*immunreaktiveringssyndrom*).
- en tilstand, hvor røde blodlegemer ikke dannes korrekt (*sideroblastisk anæmi*).

Andre mulige bivirkninger
Personer, der tager kombinationsbehandling mod hiv, kan få andre bivirkninger.

Symptomer på infektion og betændelse
Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner)*. Der kan komme infektionssymptomer, der skyldes gamle, skjulte infektioner, der blusser op igen, når kroppen bekæmper dem. Symptomer involverer som regel **feber**, samt nogle af følgende:
- hovedpine
- mavepine
- vejrtrækningsbesvær.

Når immunforsvaret bliver stærkere, kan det i sjældne tilfælde også angribe sundt væv i kroppen (*autoimmune sygdomme*). Symptomer på autoimmune sygdomme kan udvikle sig mange måneder efter, at du er begyndt at tage lægemidler til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan være:
- hjertebanken (hurtige eller uregelmæssige hjerteslag) eller skælven
- hyperaktivitet (overdreven rastløshed og bevægelse)
- svækkelse, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen.

Hvis du får nogle symptomer på infektion, eller hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer:

→**Fortæl det omgående til lægen**. Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har foreskrevet det.

Ledsmerter, stive led og knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv-infektion, udvikler en tilstand, der kaldes *osteonekrose*. Denne tilstand medfører, at dele af knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Man har større risiko for at få denne tilstand:
- hvis man har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis man også tager en form for antiinflammatorisk (betændelsesdæmpende) lægemiddel, der kaldes kortikosteroider

- hvis man drikker alkohol
- hvis ens immunforsvar er meget svækket
- hvis man er overvægtig

Symptomerne på osteonekrose omfatter:
- stive led
- ømhed og smerter i leddene (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær

Hvis du bemærker nogen af disse symptomer:
→Fortæl det til lægen.

Virkning på vægt, fedtstoffer i blodet og blodsukkeret:
Under hiv-behandling kan der være en stigning i vægt og i niveauer af fedtstoffer og blodsukkeret. Dette er delvist knyttet til genoprettet helbred og livsstil og undertiden til hiv-lægemidlet selv. Din læge vil teste for disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Juluca indeholder:
- Aktive stoffer: dolutegravir og rilpivirin. Hver tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, povidon (K29/32), natriumstivelsesglycolat, natriumstearylfumarat, lactosemonohydrat, croscarmellosenatrium, povidon (K30), polysorbat 20, silicificeret mikrokrystallinsk cellulose, polyvinylalkohol- delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol, talcum, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172). Se ”Tag ikke Juluca” og ”Juluca indeholder lactose” i afsnit 2. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Udseende og pakningsstørrelser

Juluca filmovertrukne tabletter er lyserøde, ovale, bikonvekse tabletter præget med 'SV J3T' på den ene side.

De filmovertrukne tabletter fås i beholdere, der er lukket med børnesikret låg.
Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter og et tørremiddel for at mindske fugtindholdet.
Tørremidlet skal forblive i beholderen efter åbning, det må ikke fjernes.
Fås også i multipakninger, der indeholder 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 30 filmovertrukne tabletter i hver).
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.