

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa Julucan ottamisesta, on otettava uusi Juluca-tabletti aterian yhteydessä. Jos potilas oksentaa yli 4 tunnin kuluttua Julucan ottamisesta, uutta Juluca-annosta ei tarvitse ottaa ennen kuin on tavanomaisen annostusohjelman mukaan seuraavan annoksen aika.

Iäkkäät potilaat

Julucan käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vain vähän tutkimustietoa. Ei ole viitteitä siitä, että iäkkäiden potilaiden annoksen pitäisi olla erilainen kuin nuorempien aikuispotilaiden (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, Julucan ja vahvan CYP3A:n estäjän yhdistelmää saa käyttää vain, jos hyödyt ylittävät riskit. Käytettävissä ei ole tietoja dialyysipotilaiden hoidosta, mutta farmakokineettisiä muutoksia ei odoteta esiintyvän tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A tai B). Julucan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tutkimustietoa. Siksi Julucan käyttöä ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Julucan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Raskaus

Julucan turvallisuutta ja tehoa raskauden aikana ei ole vielä varmistettu. Dolutegraviirin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Dolutegraviiri- ja rilpiviriiniinialtistuksen todettiin pienentyvän raskauden aikana. Juluca-annoksen muuttamisesta ei voida antaa suosituksia, joten Julucan käyttöä raskauden aikana ei suositella (ks. kohdat 4.4, 4.6, 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta

Juluca otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa **aterian yhteydessä** (ks. kohta 5.2). On suositeltavaa, että kalvopäällysteinen tabletti nielaistaan kokonaisena veden kera eikä sitä pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto:

- dofetilidi
- karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- rifampisiini, rifapentiini
- protonipumpun estäjät kuten omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli
- systeeminen deksametasoni, ellei kyseessä ole kerta-annoshoito
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

HIV:n tarttuminen

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Yliherkkyysoireet

Dolutegraviirihoiton aikana on raportoitu yliherkkyysoireita, joihin liittyy tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita. Julucan käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan yliherkkyysoireisiin viittaavia merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esimerkiksi vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy maksaentsyymiarvojen kohoaminen, kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, lihas- tai nivelsärky, rakkulat, suun leesiot, sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, eosinofilia tai angioedeema). Potilaan kliinistä tilaa sekä maksan aminotransferaasiarvoja ja bilirubiiniarvoa on seurattava. Ellei Julucan käyttöä lopeteta heti, kun yliherkkyysoireet ilmaantuvat, seurauksena saattaa olla hengenvaarallinen allerginen reaktio.

Sydän ja verisuonisto

Hoitoannoksia suurempien rilpiviriiniannosten (75 mg ja 300 mg kerran vuorokaudessa) käytön yhteydessä on esiintynyt EKG:n QTc-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Suositusannoksia (25 mg kerran vuorokaudessa) käytettäessä rilpiviriinilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan. Julucan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, joihin tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on selitettävä, ettei Juluca paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV:n liitännäissairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), mutta osteonekroositapauksia on raportoitu myös pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai pitkään jatkuneen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Potilaat, joilla on B- tai C-hepatiitti

Samanaikaista B-hepatiittia sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä tietoa. Lääkärin on tutustuttava ajankohtaisiin hoitosuosituksiin, joissa käsitellään HIV-infektion hoitoa samanaikaista hepatiitti B -virusinfektiota sairastavilla potilailla. Samanaikaista C-hepatiittia sairastavien potilaiden hoidosta on niukasti tietoa. Kemiallisten maksa-arvojen kohoamisen (aste 1) ilmaantuvuus oli suurempi dolutegraviiria ja rilpiviriinia saaneilla potilailla, joilla oli samanaikaisesti myös C-hepatiitti, kuin potilailla, joilla ei ollut C-hepatiittia. Maksan toimintaa tulisi seurata, jos potilaalla on samanaikainen B- ja/tai C-hepatiitti.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Julucaa ei saa antaa yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Julucaa ei saa antaa samaan aikaan H₂-reseptorin salpaajien kanssa. Nämä lääkevalmisteet on suositeltavaa antaa 12 tuntia ennen Julucaa tai 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Julucaa ei saa antaa samaan aikaan antasidien kanssa. Nämä lääkevalmisteet on suositeltavaa antaa 6 tuntia ennen Julucaa tai 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Kalsium- ja rautalisät ja monivitamiinivalmisteet on annettava samaan aikaan Julucan kanssa aterian yhteydessä. Jos kalsium- tai rautalisä tai monivitamiinivalmisteita ei voida ottaa samaan aikaan Julucan kanssa, on suositeltavaa antaa nämä lisät 6 tuntia ennen Julucaa tai 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Dolutegraviiri suurentaa metformiinipitoisuuksia. Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun Julucan anto yhdessä metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.5). Metformiini eliminoiduu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa, kun metformiinia annetaan Julucan kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoasidoosin riskiä potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (3a tason kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä on harkittava tarkasti.

Julucaa ei saa ottaa yhdessä muiden dolutegraviiria tai rilpiviriinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei samanaikaisesti oteta rifabutiinia (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Julucan turvallisuutta ja tehoa raskauden aikana ei ole vielä varmistettu. Dolutegraviirin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Dolutegraviiri- ja rilpiviriinialtistuksen todettiin olevan pienempi, kun valmisteita otettiin raskauden aikana kerran vuorokaudessa peruslääkityksen kanssa. Vaiheen 3 tutkimuksissa pienemmällä rilpiviriinialtistuksella – joka vastasi raskauden aikana todettavaa tilannetta – oli yhteys hoidon virologisen epäonnistumisen riskin suurentumiseen. Julucaa-annoksen muuttamisesta ei voida antaa suosituksia, joten Julucan käyttöä raskauden aikana ei suositella (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.2).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia) on myös raportoitu immuniteetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamis-aika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Apuaineet

Juluca sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Juluca on tarkoitettu käytettäväksi ainoana valmisteena HIV-1-infektion hoitoon, eikä sitä saa antaa yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien retroviruslääkkeiden kanssa. Näin ollen tässä asiakirjassa ei kerrota yhteisvaikutuksista muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Juluca sisältää dolutegraviiria ja rilpiviriinia, joten näiden vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä todetuilla yhteisvaikutuksilla on merkitystä Juluca-hoidon kannalta. Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin farmakokinetiikkaan

Dolutegraviiri eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla uridiinidifosfaattiglukuronosyyli transferaasi 1A1 -entsyymien (UGT1A1) välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, sytokromi P450 (CYP) 3A4:n, P-glykoproteiiniin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiiniin (BCRP) substraatti, joten näiden entsyymien toimintaa indusoivat lääkeaineet saattavat pienentää dolutegraviiriin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeutista tehoa (ks. taulukko 1). Julucan samanaikainen käyttö näiden entsyymien toimintaa estävien lääkeaineiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviiriin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkevalmisteet heikentävät dolutegraviiriin imeytymistä (ks. taulukko 1).

Rilpiviriini metaboloituu pääosin CYP3A:n välityksellä. CYP3A-toimintaa indusoivat tai estävät lääkevalmisteet voivat siis vaikuttaa rilpiviriiniin puhdistumaan (ks. kohta 5.2). Julucan samanaikainen anto CYP3A-toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää rilpiviriiniin pitoisuutta plasmassa, mikä voi heikentää Julucan terapeutista tehoa (ks. taulukko 1). Julucan samanaikainen anto CYP3A-toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa rilpiviriiniin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1).

Julucan samanaikainen anto mahalaukun pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää rilpiviriiniin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää Julucan terapeutista tehoa.

Dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vitro- ja/tai *in vivo* -tietojen perusteella dolutegraviiriin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat jonkin merkittävän entsyymien tai kuljettajaproteiiniin kuten CYP3A4:n, CYP2C9:n ja P-gp:n substraatteja (lisätiedot, ks. kohta 5.2).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n) ja MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1 -kuljettajaproteiiniin (MATE-1:n) toimintaa. Potilaiden kreatiiniinipuhdistuman (erittynyt osuus on riippuvainen OCT2- ja MATE-1-proteiinivälitteisestä kuljetuksesta) havaittiin pienentyneen 10–14 % *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa suurentaa *in vivo* sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OCT2- tai MATE-1-proteiineista (esim. dofetilidi, metformiini) (ks. taulukko 1 ja kohdat 4.3 ja 4.4).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten kuljettajaproteiinien, orgaanisten anionien kuljettajaproteiiniin 1 (OAT1:n) ja OAT3:n toimintaa. Koska OAT-substraatti tenofoviiriin farmakokinetiikka ei muuttunut *in vivo*, on OAT1:n inhiboituminen epätodennäköistä *in vivo*. OAT3-kuljettajaproteiiniin inhibitiota ei ole tutkittu *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa lisätä sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OAT3-kuljettajaproteiinista.

Rilpiviriini (25 mg kerran vuorokaudessa) ei todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi CYP-entsyymivälitteisesti metaboloituvien lääkkeiden tuottamaan altistukseen.

Rilpiviriini estää P-gp-toimintaa *in vitro* (IC₅₀-pitoisuus on 9,2 µM). Kliinisessä tutkimuksessa rilpiviriini ei vaikuttanut merkittävästi digoksiinin farmakokinetiikkaan. Ei kuitenkaan voida täysin poissulkea mahdollisuutta, että rilpiviriini voi suurentaa altistusta muille P-gp:n kuljettamille lääkevalmisteille, jotka ovat herkempiä suolen P-gp-toiminnan estolle, esim. dabigatraanieteksilatille.

Rilpiviriini estää MATE-2K-kuljettajaproteiinia *in vitro*, ja sen IC₅₀-pitoisuus on < 2,7 nM. Ilmiön kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Yhteisvaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan joitakin varmistettuja ja teoreettisia yhteisvaikutuksia dolutegraviirin, rilpiviriinin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden välillä. (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa ”C_τ”).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Lääkkeet lääkeaine-ryhmittäin	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Antiviraaliset vaikuttavat aineet		
Tenofoviiri-disoproksiili / Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Tenofoviiri-disoproksiili / Rilpiviriini ^{1,2}	Tenofoviiri ↔ Rilpiviriini AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Tenofoviiri AUC ↑ 23 % C _{min} ↑ 24 % C _{max} ↑ 19 %	
Tenofoviiri-alafenamidi / Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Tenofoviiri-alafenamidi / Rilpiviriini ¹	Rilpiviriini ↔	
Lamivudiini/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lamivudiini/Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu)	
Entekaviiri/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Entekaviiri/Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu)	
Bosepreviiri/Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Bosepreviiri/Rilpiviriini	Bosepreviiri ↔ (historialliset verrokot). Rilpiviriini ↑ (Ei tutkittu, CYP3A-entsyymien esto).	

Daklatasviiri/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Daklatasviiri/ Rilpiviriini	Daklatasviiri ↔ Rilpiviriini ↔	
Simepreviiri/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Simepreviiri/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25 % C _{max} ↔ Simepreviiri ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10 %	
Sofosbuviiri/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Sofosbuviiri/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuviiri ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21 % Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	
Ledipasviiri/ Sofosbuviiri/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ledipasviiri/ Sofosbuviiri/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ AUC ↓ 5 % C _{min} ↓ 7 % C _{max} ↓ 3 % Ledipasviiri ↔ AUC ↑ 2 % C _{min} ↑ 2 % C _{max} ↑ 1 % Sofosbuviiri ↔ AUC ↑ 5 % C _{max} ↓ 4 % Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C _{min} ↑ 10 % C _{max} ↑ 8 %	

Sofosbuviiri/ Velpatasviiri/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Sofosbuviiri/ Velpatasviiri/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuviiri ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpatasviiri ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ribaviriini/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	
Ribaviriini/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut vaikuttavat aineet		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Dofetilidi/ Dolutegraviiri	Dofetilidi ↑ Ei tutkittu. Mahdollinen suureneminen OCT2- kuljettajaproteiinin eston kautta.	Dolutegraviiria ei saa antaa yhdessä dofetilidin kanssa, koska suuri dofetilidipitoisuus voi johtaa hengenvaaralliseen toksisuuteen (ks. kohta 4.3).
Digoksiini/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Digoksiini/Rilpiviriini ¹	Rilpiviriini ↔ Digoksiini AUC ↔ C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔	
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Karbamatsepiini/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Metaboliala indusoivat aineet voivat pienentää merkittävästi dolutegraviirin/rilpiviriinin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa terapeuttisen tehon menettämiseen. Julucan samanaikainen käyttö tällaisten metaboliala indusoiden aineiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkittävästi (CYP3A- entsyymien induktio).	
Okskarbatsepiini Fenytoiini	Dolutegraviiri ↓ Ei tutkittu. UGT1A1- ja	Metaboliala indusoivat aineet voivat pienentää merkittävästi dolutegraviirin/rilpiviriinin

Fenobarbitaali/ Dolutegraviiri	CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä; samankaltainen altistumisen pieneneminen kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa on odotettavissa.	pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa terapeuttisen tehon menettämiseen. Julucan samanaikainen käyttö tällaisten metaboliaa indusoivien aineiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Okskarbatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkitsevästi (CYP3A-entsyymien induktio).	
<i>Atsolirakenteiset sienilääkkeet</i>		
Ketokonatsoli/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ketokonatsoli/ Rilpiviriini ^{1,2}	Rilpiviriini AUC ↑ 49 % C _{min} ↑ 76 % C _{max} ↑ 30 % (CYP3A-entsyymien esto). Ketokonatsoli AUC ↓ 24 % C _{min} ↓ 66 % C _{max} ↔ (CYP3A-toiminnan induktio tutkimuksessa käytetyn suuren rilpiviriiniannoksen vuoksi).	
Flukonatsoli Itrakonatsoli Isavukonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Flukonatsoli Itrakonatsoli Isavukonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↑ Ei tutkittu. Voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden suurenemiseen (CYP3A-entsyymien esto).	
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ Ei tutkittu. UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä; samankaltainen altistumisen pieneneminen kuin on	Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkitsevään pienenemiseen. Tämä voi johtaa Julucan terapeuttisen tehon menetykseen. Julucan samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Mäkikuisma/ Rilpiviriini	havaittu karbamatsepiinin kanssa on odotettavissa. Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkittävästi (CYP3A-entsyymien induktio).	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli Lansopratsoli Rabepratsoli Pantopratsoli Esomepratsoli/ Dolutegraviiri Omepratsoli/ Rilpiviriini ^{1,2} Lansopratsoli Rabepratsoli Pantopratsoli Esomepratsoli/ Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) Rilpiviriini AUC ↓ 40 % C _{min} ↓ 33 % C _{max} ↓ 40 % (imeytyminen vähenee mahalaukun pH-arvon suurenemisen vuoksi). Omepratsoli AUC ↓ 14 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↓ 14 % Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkittävästi (imeytyminen vähenee mahalaukun pH-arvon suurenemisen vuoksi).	Samanaikainen anto voi pienentää plasman rilpiviriinipitoisuutta merkittävästi. Tämä voi johtaa Julucan terapeuttisen tehon menetykseen. Julucan samanaikainen anto protonipumpun estäjien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>H₂-reseptorin antagonistit</i>		
Famotidiini Simetidiini Nitsatidiini Ranitidiini/ Dolutegraviiri Famotidiini/ Rilpiviriini ^{1,2} 40 mg:n kerta-annos otettuna 12 tuntia ennen rilpiviriinia Famotidiini/ Rilpiviriini ^{1,2} 40 mg:n kerta-annos otettuna 2 tuntia ennen rilpiviriinia	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) Rilpiviriini AUC ↓ 9 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔ Rilpiviriini AUC ↓ 76 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↓ 85 % (imeytyminen vähenee mahalaukun pH-arvon	Julucan ja H ₂ -reseptorin antagonistien yhdistelmän käyttö vaatii erityistä varovaisuutta. Vain kerran vuorokaudessa otettavia H ₂ -reseptoriantagonisteja voidaan käyttää. H ₂ -reseptorin antagonistit tulisi ottaa selvästi erillään Julucasta (vähintään 4 tuntia Julucan jälkeen tai vähintään 12 tuntia ennen Julucaa).

<p>Famotidiini/ Rilpiviriini^{1,2} 40 mg:n kerta-annos otettuna 4 tuntia rilpiviriinin jälkeen</p> <p>Simetidiini Nitsatidiini Ranitidiini/ Rilpiviriini</p>	<p>suurenemisen vuoksi).</p> <p>Rilpiviriini AUC ↑ 13 % C_{min} ei saatavilla C_{max} ↑ 21 %</p> <p>Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkitsevästi (imeytyminen vähenee mahalaukun pH- arvon suurenemisen vuoksi).</p>	
<i>Antasidit ja ravintolisät</i>		
<p>Antasidit (esim. alumiinimagnesium- hydroksidi ja/tai kalsiumkarbonaatti)/ Dolutegraviiri¹</p> <p>Antasidit (esim. alumiinimagnesium- hydroksidi ja/tai kalsiumkarbonaatti)/ Rilpiviriini</p>	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % C₂₄ ↓ 74 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p> <p>Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkitsevästi (imeytyminen vähenee mahalaukun pH- arvon suurenemisen vuoksi).</p>	<p>Julucan ja antasidien yhdistelmän käyttö vaatii erityistä varovaisuutta. Antasidit tulisi ottaa selvästi erillään Julucasta (vähintään 6 tuntia ennen Julucaa tai vähintään 4 tuntia Julucan jälkeen).</p>
<p>Kalsiumvalmisteet/ Dolutegraviiri¹</p>	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C₂₄ ↓ 39 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p>	<p>Julucan ja ravintolisien yhdistelmän käyttö vaatii erityistä varovaisuutta. Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet on otettava samaan aikaan Julucan kanssa aterian yhteydessä.</p> <p>Jos kalsium- tai rautalisää tai monivitamiinivalmistetta ei voida ottaa samaan aikaan Julucan kanssa, nämä lisät tulisi ottaa selvästi erillään Julucasta (vähintään 6 tuntia ennen Julucaa tai 4 tuntia sen jälkeen).</p>
<p>Rautavalmisteet/ Dolutegraviiri¹</p>	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C₂₄ ↓ 56 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p>	
<p>Monivitamiini- valmisteet/ Dolutegraviiri¹</p>	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C₂₄ ↓ 32 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p>	
<i>Kortikosteroidit</i>		
<p>Prednisoni/ Dolutegraviiri¹</p>	<p>Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 %</p>	<p>Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.</p>

Prednisoni/ Rilpiviriini	C_{max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 % Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu)	
Deksametasoni/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkitsevään pienenemiseen. Tämä voi johtaa Julucan terapeuttisen tehon menetykseen. Julucan samanaikainen anto systeemisen deksametasonin kanssa on vasta-aiheista (ellei kyseessä ole kerta-annoshoito), ks. kohta 4.3. Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava etenkin pitkäaikaisen käytön yhteydessä.
Deksametasoni/ Rilpiviriini (systeminen käyttö, ellei kyseessä ole kerta-annoshoito)	Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän annosriippuvaisesti (CYP3A-entsyymien induktio).	
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini/ Dolutegraviiri ¹	Metformiini ↑ AUC ↑ 79 % C_{min} ei saatavilla C_{max} ↑ 66 %	Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun Julucan anto yhdessä metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiiniannoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks. kohta 4.4).
Metformiini/ Rilpiviriini ¹	Metformiini AUC ↔ C_{min} ei saatavilla C_{max} ↔	
<i>Mykobakteerilääkkeet</i>		
Rifampisiini/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_{τ} ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio).	Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkitsevään pienenemiseen. Tämä voi johtaa Julucan terapeuttisen tehon menetykseen. Julucan samanaikainen anto rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifampisiini/ Rilpiviriini ^{1,2}	Rilpiviriini AUC ↓ 80 % C_{min} ↓ 89 % C_{max} ↓ 69 % (CYP3A-entsyymien induktio).	
	Rifampisiini AUC ↔ C_{min} ei saatavilla C_{max} ↔ 25-desasetyyli-rifampisiini AUC ↓ 9 % C_{min} ei saatavilla C_{max} ↔	
Rifabutiini/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_{τ} ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio).	Samanaikainen anto johtaa todennäköisesti plasman rilpiviriinipitoisuuden pienenemiseen merkitsevästi (CYP3A-entsyymien induktio). Kun Julucaa käytetään samanaikaisesti rifabutiinin kanssa, on Juluca-annoksen yhteydessä otettava päivittäin ylimääräinen 25 mg:n rilpiviriinitabletti

Rifabutiini/ Rilpiviriini ¹ 300 mg kerran vuorokaudessa ²	Rifabutiini AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desasetyyli-rifabutiini AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	koko samanaikaisen rifabutiinihoidon ajan (tätä annosmuutosta varten on saatavilla erillinen rilpiviriiniainvalmiste, ks. kohta 4.2).
300 mg kerran vuorokaudessa (+ 25 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa)	Rilpiviriini AUC ↓ 42 % C _{min} ↓ 48 % C _{max} ↓ 31 %	
300 mg kerran vuorokaudessa (+ 50 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa)	Rilpiviriini AUC ↑ 16 %* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43 %*	
	* verrattuna pelkkään 25 mg:n rilpiviriini- annokseen kerran vuorokaudessa (CYP3A-entsyymien induktio).	
Rifapentiini/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu)	Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkitsevään pienemiseen. Tämä voi johtaa Julucan terapeuttisen tehon menetykseen (CYP3A-entsyymien induktio). Julucan samanaikainen anto rifapentiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifapentiini/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkitsevästi.	
<i>Malarialääkkeet</i>		
Artemeetteri/ Lumefantriini/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Julucan ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmän käyttö vaatii varovaisuutta.
Artemeetteri/ Lumefantriini/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Rilpiviriini-altistuksen odotetaan pienenevän (CYP3A-entsyymien induktio).	
Atovakoni/ Proguaniili/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atovakoni/ Proguaniili/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu).	
<i>Makrolidiantibiootit</i>		
Klaritromysiini Erytromysiini /Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Mikäli mahdollista, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja kuten atsitromysiiniä.

Klaritromysiini Erytromysiini /Rilpiviriini	Rilpiviriini ↑ Ei tutkittu. Rilpiviriinialistuksen suureneminen on odotettavissa (CYP3A- entsyymien esto).	
<i>Ehkäisytabletit</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ¹ ja norelgestromiini (NGMN) ¹ / Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegraviirilla ja rilpiviriinilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta etinyyliestradiolin eikä norelgestromiinin (dolutegraviiri) eikä noretisteronin (rilpiviriini) pitoisuuksiin plasmassa. Ehkäisytablettien annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä annetaan yhtäkaa Julucan kanssa.
Etinyyliestradioli (EE) ¹ ja noretisteroni ¹ / Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17 % Noretisteroni ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ * historiallisten verrokkien perusteella.	
<i>Kipulääkkeet</i>		
Metadoni/ Dolutegraviiri ¹	Dolutegraviiri ↔ Metadoni ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun metadonin ja Julucan samanaikainen anto aloitetaan. Kliininen seuranta on kuitenkin suositeltavaa, sillä metadoniyläpitoisuuden muuttaminen voi olla tarpeen joidenkin potilaiden kohdalla.
Metadoni/ Rilpiviriini ¹	Rilpiviriini: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) metadoni: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % * historiallisten verrokkien perusteella.	
Parasetamoli/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Parasetamoli/ Rilpiviriini	Rilpiviriini	

Rilpiviriini ^{1,2}	AUC ↔ C _{min} ↑ 26 % C _{max} ↔ Parasetamoli AUC ↔ C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔	
<i>Antikoagulantit</i>		
Dabigatraani- eteksilaatti/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Julucan ja dabigatraanieteksilaatin yhdistelmän käyttö vaatii varovaisuutta.
Dabigatraani- eteksilaatti/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ Ei tutkittu. Dabigatraanieteksilaatti ↑ Plasman dabigatraani- pitoisuuden suurenemisen riskiä ei voida sulkea pois (P-gp-toiminnan esto suolessa).	
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Atorvastatiini/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atorvastatiini/ Rilpiviriini ^{1,2}	Rilpiviriini AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9 % Atorvastatiini AUC ↔ C _{min} ↓ 15 % C _{max} ↑ 35 %	
<i>Tyypin 5 fosfodiesteriinin (PDE-5) estäjät</i>		
Sildenafilii/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Sildenafilii/ Rilpiviriini ^{1,2}	Rilpiviriini AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafilii AUC ↔ C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔	
Vardenafiili Tadalafilii/ Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Vardenafiili Tadalafilii/ Rilpiviriini	Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu)	

¹ Yhteisvaikutusta dolutegraviiriin ja/tai rilpiviriiniin ja kyseisen lääkevalmisteen välillä arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa. Kaikki muut esitetyt lääkeaineinteraktiot ovat ennustettuja.

² Tässä yhteisvaikutustutkimuksessa käytettiin rilpiviriinin suositusannosta suurempaa annosta, kun arvioitiin maksimaalista vaikutusta samanaikaisesti annettuun lääkkeeseen.

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Saatavilla on niukasti tietoa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuudesta rilpiviriinin ja EKG:n QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden välillä. Terveillä henkilöillä toteutetussa tutkimuksessa hoitoannoksia suurempien rilpiviriiniannosten (75 mg kerran vuorokaudessa ja 300 mg kerran vuorokaudessa) todettiin pidentävän EKG:n QTc-aikaa (ks. kohta 5.1). Julucan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, johon tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja dolutegraviirin tai rilpiviriinin käytöstä raskaana oleville naisille. Julucan vaikutusta ihmisen raskauteen ei tunneta.

Lisääntymistoksisuustutkimukset eläimillä osoittivat, että dolutegraviiri läpäisee istukan. Dolutegraviirilla ja rilpiviriinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Dolutegraviiri- ja rilpiviriinialtistuksen todettiin olevan pienempi raskauden aikana (ks. kohdat 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

Julucan käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dolutegraviiri tai rilpiviriini ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat eläinkokeista saadut toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että dolutegraviiri ja rilpiviriini erittyvät maitoon. Imettävillä rotilla, jotka saivat dolutegraviiria 50 mg/kg oraalisenä kerta-annoksena 10 vuorokauden kuluttua synnytyksestä, dolutegraviirin pitoisuudet maidossa olivat yleisesti suurempia kuin pitoisuudet veressä. HIV-infektion saaneiden naisten ei pitäisi missään olosuhteissa imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole käytettävissä dolutegraviirin eikä rilpiviriinin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeet viittaavat siihen, etteivät vaikuttavat aineet vaikuta kliinisesti merkittävästi miesten eikä naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Julucan vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä on esiintynyt uupumusta, huimausta ja uneliaisuutta. Potilaan kliininen tila ja Julucan haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Julucan kliinisestä turvallisuudesta on niukasti tietoa. Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa 513 HIV-1-positiivista tutkittavaa sai dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmähoitoa (ks. kohta 5.1). Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden katsottiin liittyvän mahdollisesti tai todennäköisesti dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmään, olivat ripuli (2 %) ja päänsärky (2 %).

Vaikein mahdollisesti dolutegraviirihoitoon liittynyt haittavaikutus (vaiheen IIb ja vaiheen III kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tietojen mukaan) oli yhdellä potilaalla todettu yliherkkyysreaktio, johon kuului ihottumaa ja vaikeita maksahaittoja (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen todetut haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys Julucan vaikuttaviin aineisiin, on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Julucan haittavaikutusten yhteenvetotaulukko; tiedot perustuvat Julucan ja sen vaikuttavien aineiden kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Elinjärjestelmä	Yleisyysluokka*	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	yleinen	valkosolujen määrän väheneminen
		hemoglobiinipitoisuuden aleneminen
		trombosyyttien määrän väheneminen
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
	tuntematon	elpyvän immunitetin oireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen	kokonaiskolesteroliarvon (paastoarvo) kohoaminen
	yleinen	LDL-kolesteroliarvon (paastoarvo) kohoaminen
		ruokahalun heikentyminen
Psykkiset häiriöt	hyvin yleinen	unettomuus
	yleinen	poikkeavat unet
		masennus
		unihäiriöt
		masentuneisuus
melko harvinainen	ahdistuneisuus	
Hermosto	melko harvinainen	itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
	hyvin yleinen	päänsärky
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	heitehuimaus
		uneliaisuus
		pahoinvointi
		haiman amylaasiarvon kohoaminen
		ripuli

	yleinen	vatsakipu oksentelu ilmavaivat lipaasiarvon kohoaminen vatsavaivat ylävatsakipu suun kuivuus
Maksa ja sappi	hyvin yleinen	transaminaasiarvojen kohoaminen (alaniiniaminotransferaasi- [ALAT] ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon [ASAT] kohoaminen)
	yleinen	bilirubiiniarvon kohoaminen
	melko harvinainen	hepatiitti
	harvinainen	akuutti maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen	ihottuma kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen	nivelsärky lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	väsymys
Tutkimukset	yleinen	kreatiinifosfokinaasiarvon kohoaminen
<p>* Yleisyystiedot perustuvat SWORD-tutkimusten yhdistettyihin tietoihin tai valmisteen vaikuttavien aineiden tutkimusten tietoihin ja suurimpaan näissä tutkimuksissa todettuun yleisyyteen.</p> <p>** Tämä haittavaikutus todettiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, jossa arvioitiin dolutegraviirin käyttöä yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Yleisyysluokka (harvinainen) arvioitiin markkinoilletulon jälkeisten raporttien pohjalta.</p>		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muutokset biokemiallisissa laboratorioarvoissa

Dolutegraviiria ja rilpiviriinia käytettäessä on todettu seerumin kreatiniiniarvon nousua hoidon ensimmäisellä viikolla, kun samanaikaisesti on käytetty muita retroviruslääkevalmisteita. Seerumin kreatiniiniarvon nousua esiintyi Juluca-hoidon ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana, ja se pysyi vakaana koko 48 viikon jakson ajan. 48 viikon hoidon jälkeen todettu keskimuutos lähtötasosta oli 8,22 µmol/l (vaihteluväli -26,5; 51,2 µmol/l). Muutokset liittyvät aktiivisen kuljetuksen estymiseen eikä niitä pidetä kliinisesti merkityksellisinä, koska ne eivät kuvaa glomerulusten suodatusnopeuden muutosta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuuttien dolutegraviiri- tai rilpiviriiniyliannosten jälkeen ei ole todettu mitään muita spesifisiä oireita tai löydöksiä kuin haittavaikutusluettelossa on mainittu.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava mahdollisia kansallisen myrkytystietokeskuksen ohjeita. Julucan yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostapauksissa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoidoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan; tähän kuuluu tarvittaessa vitaalitoimintojen seuranta ja EKG-seuranta (QT-ajan seuranta). Koska dolutegraviiri ja rilpiviriini sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, ne eivät todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR21

Vaikutusmekanismi

Dolutegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleiinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Rilpiviriini on HIV-1-viruksen diaryylipirimidiini ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioija-entsyymien estäjä (NNRTI-lääke). Rilpiviriinin vaikutus perustuu HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien ei-kilpailevaan estoon. Rilpiviriini ei estä ihmisolujen DNA-polymeraaseja α , β ja γ .

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Dolutegraviirin IC_{50} erilaisissa laboratorioskannoissa oli PBMC-soluja käytettäessä 0,5 nM, ja MT-4-soluja käytettäessä se oli 0,7–2 nM. Vastaavia IC_{50} -lukemia saatiin kliinisillä isolaateilla, eikä alatyypien välillä ollut huomattavia eroja. Paneelissa, joka koostui alatyypeihin A, B, C, D, E, F ja G ja ryhmään O kuuluneista 24:stä HIV-1-isolaatista, IC_{50} -arvojen keskiarvo oli 0,2 nM (vaihteluväli 0,02–2,14). Kolmessa HIV-2-isolaatissa IC_{50} -arvojen keskiarvo oli 0,18 nM (vaihteluväli 0,09–0,61).

Rilpiviriini osoittautui tehokkaaksi villi tyypin HIV-1-laboratorioskantoja vastaan akuutisti infektoidussa T-solulinjassa, ja sen IC_{50} -arvon mediaani oli HIV-1:n IIIB-kannan kohdalla 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpiviriinilla todettiin vähäinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan *in vitro*, ja sen IC_{50} -arvot olivat alueella 2 510–10 830 nM.

Rilpiviriinilla todettiin myös olevan antiviraalinen vaikutus useita HIV-1-viruksen M-ryhmän (alatyypit A, B, C, D, F, G, H) primaarisia isolaatteja vastaan (IC_{50} -arvot 0,07–1,01 nM) ja O-ryhmän primaarisia isolaatteja vastaan (EC_{50} -arvot 2,88–8,45 nM).

Ihmisen seerumin ja seerumin proteiinien vaikutus

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa proteiinin kerrannaissiirtymä (fold shift) oli 75-kertainen (keskiarvo), minkä seurauksena proteiini- IC_{90} oli 0,064 μ g/ml.

Rilpiviriinin antiviraalisen vaikutuksen todettiin heikentyvän happaman alfa-1-glykoproteiinin (1 mg/ml), ihmisen seerumialbumiinin (45 mg/ml) ja 50 % ihmisseerumin yhteydessä. IC_{50} -suhteiden mediaanit olivat tällöin 1,8, 39,2 ja 18,5.

Resistenssi

Resistenssi in vitro

Resistenssin kehittymistä tutkittiin *in vitro* peräkkäisten siirrostusten (serial passage) avulla. Kun dolutegraviirin tutkimuksissa käytettiin HIV-1:n IIIB-laboratoriokantaa 112 vuorokautta kestäneen siirrostuksen aikana, valikoituneet mutaatiot ilmaantuivat hitaasti. Substituutioita todettiin kohdissa S153Y ja F. Nämä mutaatiot eivät valikoituneet potilailla, jotka olivat saaneet dolutegraviirihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. NL432-kantaa käytettäessä valikoituivat integraasimutaatiot E92Q (kerrannaismuutos 3) ja G193E (kerrannaismuutos 3). Näitä mutaatioita on valikoitunut potilailla, joilla oli jo raltegraviiri-resistenssi ja jotka olivat sen jälkeen saaneet dolutegraviiria (luokiteltu sekundaarimutaatioksi dolutegraviirin suhteen).

Jatkoselektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B kliinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyypin C (n = 2) ja A/G (n = 2) isolaateissa integraasin substituutio R263K valikoitui yhdessä isolaatissa ja G118R kahdessa isolaatissa. R263K raportoitiin vaiheen III kliinisessä tutkimusohjelmassa kahdella aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneella potilaalla, jotka eivät olleet käyttäneet integraasinestäjiä ja joilla oli B- ja C-alatyyppi, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyyttä dolutegraviirille kohdennetuissa mutanteissa (kerrannaismuutos 10), mutta sitä ei havaittu potilailla, jotka saivat dolutegraviiria vaiheen III tutkimusohjelmassa.

Raltegraviiriin/elvitegraviiriin liittyvät primaarimutaatiot (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ja T66I) eivät yksittäisinä mutaatioina vaikuta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. Kun mutaatiot, jotka on luokiteltu integraasinestäjiin (raltegraviiriin/elvitegraviiriin) liittyviksi sekundaarimutaatioiksi, lisätään näihin primaarimutaatioihin (ei kuitenkaan Q148-mutaatioon) kohdennetuilla mutanteilla tehtävissä kokeissa, herkkyys dolutegraviirille pysyy suunnilleen villi tyypin viruksen herkkyyttä vastaavana. Q148-mutatoituneissa viruksissa dolutegraviiriherkkyyden kerrannaismuutos suurenee sekundaarimutaatioiden määrän myötä. Q148-mutaatioiden (H/R/K) vaikutus vahvistettiin myös kohdennetuilla mutanteilla tehdyissä siirrostuskokeissa *in vitro*. NL432-kannalla tehdyissä peräkkäisissä siirrostuksissa (serial passage), jotka aloitettiin kohdennetuilla mutanteilla, joissa oli N155H tai E92Q, ei havaittu enempää resistenssin valikoitumista (kerrannaismuutos muuttumaton, noin 1). Sen sijaan, kun aloitettiin mutanteilla, joissa oli Q148H-mutaatio (kerrannaismuutos 1), virukseen kumuloitui useita raltegraviiriin liittyviä sekundaarimutaatioita, joiden seurauksena kerrannaismuutos suureni > 10 -arvoihin.

Kliinisesti käyttökelpoista fenotyypistä raja-arvoa (kerrannaismuutos villi tyypin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyypinen resistenssi ennusti paremmin hoitotulosta.

Rilpiviriinille resistenttejä kantoja valikoitui soluviljelmissä, joiden pohjana olivat eri alkuperää olevat ja eri alatyyppejä edustavat villi tyypin HIV-1-virukset sekä NNRTI-lääkkeille resistentti HIV-1. Yleisimmin havaittuja kehittyneitä aminohapposubstituutioita olivat L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I. Rilpiviriiniresistenssin katsottiin kehittyneen, kun EC₅₀-arvon kerrannaismuutos ylitti kokeen biologisen raja-arvon.

Resistenssi in vivo

SWORD-1-tutkimuksen (201636) ja SWORD-2-tutkimuksen (201637) yhdistettyjen tietojen kummassakin hoitoryhmässä kahdella tutkittavalla todettiin vahvistettu hoidon virologinen epäonnistuminen, joka johti hoidon lopettamiseen viikkoon 48 mennessä. Yhdellä dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin yhdistelmää saaneella tutkittavalla todettiin NNRTI-resistenssiin liittyvä K101K/E-substituutio, johon ei liittynyt heikentynyttä herkkyyttä rilpiviriinille (kerrannaismuutos 1,2). Kyseisen tutkittavan todettiin sitoutuneen puutteellisesti hoitoon. Integraasiresistenssiä ei todettu. Kyseisen tutkittavan viruskuorma oli 1 059 771 kopiota/ml käynnillä, jolla arvioitiin hoidon lopettamista hoidon epäillyn virologisen epäonnistumisen vuoksi, ja < 50 kopiota/ml hoidon lopetuskäynnillä. Muilla kolmella tutkittavalla, joiden hoidon vahvistettiin epäonnistuneen virologisesti, ei todettu hoidon aikana ilmenneitä resistenssiin liittyviä substituutioita.

Aikaisemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria + kahta NRTI-valmistetta vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimuksissa, ei havaittu resistenssin kehittymistä integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille (n = 876, seuranta-aika 48–96 viikkoa).

Potilailla, joiden aikaisemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi mutta jotka eivät olleet saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasinestäjiin liittyviä substituutioita havaittiin neljällä 354 dolutegraviiria saaneesta potilaasta (seuranta-aika 48 viikkoa). Dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman peruslääkityksen (BR) kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella oli ainutlaatuinen integraasiin liittyvä substituutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substituutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aikaisemmin integraasinestäjiä tai tartuntana integraasinestäjille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

Vaiheen III rilpiviriinitutkimuksiin osallistuneiden, aiemmin hoitamattomien potilaiden yhdistetyistä viikon 48 tiedoista laadittiin resistenssianalyysi. Rilpiviriiniryhmässä todettiin yhteensä 72 hoidon virologista epäonnistumista. 62 tapauksesta oli olemassa resistenssitietoja lähtötilanteesta ja hoidon epäonnistumisajankohdalta. NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, joita todettiin tässä analyysissä ainakin kahden rilpiviriinihoidon aikana tapahtuneen virologisen epäonnistumisen yhteydessä, olivat V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. Näissä tutkimuksissa lähtötilanteen V90I- ja V189I-mutaatiot eivät vaikuttaneet vasteeseen. Rilpiviriinihoidon aikana kehittyi useimmin E138K-substituutio, usein yhdessä M184I-substituution kanssa. Viikon 48 analyysissä todettiin, että rilpiviriinihoidon yhteydessä oli tapahtunut yhteensä 62 hoidon virologista epäonnistumista, joista 31 tapauksessa oli samanaikaisesti NNRTI- ja NRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita. 17:ssä näistä 31 tapauksesta oli E138K- ja M184I-mutaatioiden yhdistelmä. Yleisimmät mutaatiot olivat samat sekä viikon 48 että viikon 96 analyyseissä. Viikkojen 48–96 analyyseissä rilpiviriiniryhmässä todettiin 24 uutta hoidon virologista epäonnistumista (3,5 %) ja efavirensi-ryhmässä taas 14 (2,1 %).

Ristiresistenssi

Kohdennettu INI-mutantivirus

Dolutegraviirin tehoa tutkittiin paneelissa, johon kuului 60 INI-resistenttiä kohdennettua HIV-1-mutantivirusta (28:ssa oli yksittäinen substituutio ja 32:ssa vähintään 2 substituutiota). INI-resistenssiä aiheuttavat yksittäiset substituutiot T66K, I151L ja S153Y heikensivät herkkyyttä dolutegraviirille yli 2-kertaisesti (2,3–3,6-kertaisesti vertailutietoihin nähden). Eri substituutioiden yhdistelmät T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R tai K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 sekä substituutiot kohdissa E138/G140/Q148 heikensivät herkkyyttä dolutegraviirille yli 2-kertaisesti (2,5–21-kertaisesti vertailutietoihin nähden).

Kohdennettu NNRTI-mutantivirus

67 rekombinantin HIV-1-laboratoriokannan paneelissa, jonka viruskannoissa oli yhden aminohapon substituutio NNRTI-resistenssiin liittyvissä käänteiskopioijaentsyymikohdissa – esimerkiksi jompikumpi yleisimmistä esiintyvistä substituutioista K103N ja Y181C – rilpiviriinilla todettiin olevan antiviraalista tehoa (kerrannaisuutos \leq biologinen raja-arvo) 64 kantaan (96 %). Yhden aminohapon mutaatioita, joiden yhteydessä herkkyys rilpiviriinille heikkeni, olivat K101P, Y181I ja Y181V. K103N-substituutio ei yksinään heikentänyt viruksen herkkyyttä rilpiviriinille, mutta K103N ja L100I yhdessä esiintyessään johtivat 7-kertaisesti heikentyneeseen herkkyYTEEN rilpiviriinille. Kun kaikki saatavilla olevat *in vitro*- ja *in vivo*-tiedot otetaan huomioon, seuraavien aminohappo-substituutioiden esiintyminen lähtötilanteessa vaikuttaa todennäköisesti rilpiviriinin tehoon: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I tai M230L.

Rekombinantit kliiniset isolaatit

Aiempaa raltegraviirihoitoa saaneilta potilailta saatiin 705 raltegraviirille resistenttiä isolaattia, joiden herkkyys dolutegraviirille tutkittiin. Dolutegraviirin kerrannaisuutos oli 94 %:ssa näistä 705 kliinisestä isolaatista < 10.

Herkkyys rilpiviriinille säilyi (kerrannaisuusmuutos \leq biologinen raja-arvo) 62 %:ssa 4 786:sta rekombinantista kliinisestä HIV-1-isolaatista, jotka olivat resistenttejä efavirensille ja/tai nevirapiinille.

Aiemmin hoitamattomat aikuiset HIV-1-potilaat

Viikon 96 yhdistettyjen tietojen perusteella laadittiin analyysijä tapauksista, joissa hoito oli epäonnistunut virologisesti, viruskuorma oli lähtötilanteessa \leq 100 000 kopiota/ml ja tutkittavalla oli resistenssiä rilpiviriinille (n = 5). Näiden tapausten yhteydessä todettiin ristiresistenssiä efavirensille (n = 3), etraviriinille (n = 4) ja nevirapiinille (n = 1).

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

Suosittelun rilpiviriiniannoksen (25 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta QTcF-aikaan selvitettiin satunnaistetussa lumelääkkeellä ja vaikuttavalla vertailuvalmisteella (moksifloksasiini, 400 mg kerran vuorokaudessa) kontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 60 terveellä aikuisella, joille tehtiin 13 rekisteröintiä 24 tunnin kuluessa vakaan tilan aikana. Suositusannoksia (25 mg kerran vuorokaudessa) käytettäessä rilpiviriinilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan.

Terveillä aikuisilla tutkittiin terapeuttista annosta suurempien rilpiviriiniannosten (75 mg kerran vuorokaudessa ja 300 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta QTcF-aikaan verrattuna lumelääkkeeseen, ja tiedot korjattiin lähtötilanteen tietojen suhteen. Tällöin todettiin, että samana ajankohtana tehtyjen (time-matched) QTcF-mittausten suurimmat keskiarvoerot (95 %:n luottamusvälin yläraja) olivat 10,7 ms (15,3 ms) 75 mg:n annoksen yhteydessä ja 23,3 ms (28,4 ms) 300 mg:n annoksen yhteydessä. Kun lääke annettiin kerran vuorokaudessa vakaassa tilassa, C_{max} -arvon keskiarvo suureni 75 mg:n annoksia käytettäessä noin 2,6-kertaisesti ja 300 mg:n annoksia käytettäessä noin 6,7-kertaisesti suuremmaksi kuin rilpiviriinin suositusannoksella 25 mg kerran vuorokaudessa todettu vakaan tilan C_{max} -arvon keskiarvo (ks. kohta 4.4).

Dolutegraviirilla ei todettu merkittäviä QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia, kun annokset ylittivät kliinisen annoksen noin kolminkertaisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Retroviruslääkkeiden yhdistelmä-lääkityksestä (johon kuului 2 NRTI-lääkettä ja joko integraasineestäjä, NNRTI-lääke tai proteaasineestäjä) kaksilääkehoitoon eli dolutegraviirin (50 mg) ja rilpiviriinin (25 mg) yhdistelmähoitoon siirtymisen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa identtisessä 48 viikon pituisessa satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa ja vertailukelpoisuutta eli noninferioriteettia arvioineessa monikeskustutkimuksessa eli tutkimuksissa SWORD-1 (201636) ja SWORD-2 (201637). Mukaan otettiin ensimmäistä tai toista retroviruslääkitystään käyttäneitä tutkittavia, joilla ei ollut anamneesissa hoidon virologista epäonnistumista eikä epäiltyä eikä tiedossa olevaa resistenssiä millekään retroviruslääkkeelle ja joilla virologinen suppressio (HIV-1-RNA-määrä $<$ 50 kopiota/ml) oli pysynyt stabiilina vähintään 6 kuukauden ajan ennen seulontaa. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 jatkamaan aiempaa retroviruslääkitystään tai siirtymään kerran vuorokaudessa otettavaan kaksilääkehoitoon eli dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmähoitoon. SWORD-tutkimusten ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli $<$ 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, lähtöryhmien mukainen tutkimuslääkkeelle altistunut populaatio eli ITT-E-populaatio).

Yhdistettyjen tietojen analyysin lähtötasotiedoissa molempien hoitoryhmien tiedot olivat samankaltaiset. Tutkittavien mediaani-ikä oli 43 v (28 % oli täyttänyt 50 vuotta ja 3 % oli täyttänyt 65 vuotta), 22 % oli naisia, 20 % oli muita kuin valkoihoisia ja 77 % kuului CDC:n luokkaan A. CD⁺-solujen mediaanimäärä oli noin 600 solua/mm³, ja 11 %:lla tutkittavista CD4⁺-solujen määrä oli alle 350 solua/mm³. Yhdistettyjen tietojen analyysissä 54 % tutkittavista sai lähtötilanteessa ennen satunnaistamista kolmantena hoitolääkkeenään NNRTI-lääkettä, 26 % sai proteaasineestäjää ja 20 % sai integraasineestäjää.

Yhdistettyjen tietojen ensisijaisessa analyysissä todettiin, että dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmä oli vertailukelpoinen tutkittavien aiemman retroviruslääkityksen kanssa. Molemmissa hoitoryhmissä 95 % tutkittavista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli plasman HIV-1-RNA-määrät olivat < 50 kopiota/ml viikolla 48 Snapshot-algoritmin mukaan (taulukko 3).

Taulukossa 3 esitetään SWORD-1- ja SWORD-2-tutkimusten yhdistettyihin tietoihin perustuvat tiedot ensisijaisesta päätetapahtumasta sekä muita hoitotulostietoja (mm. tietoja lähtötilanteen keskeisten kovariaattien mukaan esitetyistä hoitotuloksista).

Taulukko 3: Satunnaistetun hoidon virologiset hoitotulokset viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

	SWORD-1- ja SWORD-2-tutkimusten yhdistetyt tiedot***	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	Aiempi retroviruslääkitys N = 511 n (%)
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Hoitojen ero*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Ei virologista vastetta**	3 (< 1 %)	6 (1 %)
<u>Syyt</u>		
Ikkinan ajankohdan tiedoissa määrä ei < 50 kopiota/ml	0	2 (< 1 %)
Lopetettu tehottomuuden vuoksi	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Lopetettu muista syistä tilanteessa, jossa määrä ei ollut < 50 kopiota/ml	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Retroviruslääkitystä muutettu	0	1 (< 1 %)
Ei virologisia tietoja viikon 48 ikkunasta	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Syyt</u>		
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty muista syistä	7 (1 %)	16 (3 %)
Tietoja puuttuu ikkinan ajalta, kuitenkin mukana tutkimuksessa	0	1 (< 1 %)
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml lähtötilanteen kovariaattien mukaan esitettynä	n/N (%)	n/N (%)
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (soluja/mm³)		
< 350	51/58 (88 %)	46/52 (88 %)
≥ 350	435/455 (96 %)	439/459 (96 %)
Lähtötilanteen kolmannen hoitolääkkeen lääkeryhmä		
Integraasin estäjä	99/105 (94 %)	92/97 (95 %)
NNRTI	263/275 (96 %)	265/278 (95 %)
Proteaasinestäjä	124/133 (93 %)	128/136 (94 %)
Sukupuoli		
Mies	375/393 (95 %)	387/403 (96 %)
Nainen	111/120 (93 %)	98/108 (91 %)
Etninen tausta		
Valkoinen	395/421 (94 %)	380/400 (95 %)
Afroamerikkalainen/afrikkalaistaustainen/muu	91/92 (99 %)	105/111 (95 %)
Ikä (v)		
< 50	350/366 (96 %)	348/369 (94 %)
≥ 50	136/147 (93 %)	137/142 (96 %)
* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan, arvioinnissa käytetty vertailukelpoisuuden marginaalia - 8%.		
** Dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmän vertailukelpoisuus tutkittavien aiemman retro-		

viruslääkityksen kanssa eli niiden tutkittavien osuus, joilla virologista vastetta ei saavutettu, osoitettiin käyttäen vertailukelpoisuuden marginaalia 4 %. Korjattu ero (95 %:n lv) -0,6 (-1,7; 0,6).

*** Yhdistettyjen tietojen analyysin tulokset vastaavat tutkimusten tuloksia erikseen tarkasteltuina. Ensisijaisen päätetapahtuman (plasman HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml viikolla 48 Snapshot-algoritmin mukaan) saavuttaneiden tutkittavien osuuksien ero DTG+RPV-ryhmän ja aiempaa retroviruslääkitystään jatkaneen ryhmän välillä oli SWORD-1-tutkimuksessa -0,6 (95 %:n lv -4,3; 3,0) ja SWORD-2-tutkimuksessa 0,2 (95 %:n lv -3,9; 4,2). Vertailukelpoisuuden raja-arvoksi oli etukäteen asetettu -10 %.

N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä

DTG+RPV = dolutegraviiri ja rilpiviriini; NNRTI = ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymiin estäjä

Vaikutukset luustoon

DEXA-osatutkimuksessa luuntiheyden keskiarvo suureni lähtötilanteesta viikolle 48 niillä tutkittavilla, jotka siirtyivät dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin yhdistelmähoitoon (1,34 % koko lonkan ja 1,46 % lannerangan alueella), verrattuna henkilöihin, joka jatkoivat tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävää retroviruslääkitystä (0,05 % koko lonkan ja 0,15 % lannerangan alueella). Mahdollista suotuisaa vaikutusta murtumaprosentteihin ei arvioitu.

Raskaus

Dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin yhdistelmän käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla teho- eikä turvallisuustietoja. Rilpiviriiniin ja peruslääkityksen yhdistelmää arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa (19 naista) toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että kokonaisaltistus (AUC) retroviruslääkityksen osana käytetylle rilpiviriinille oli raskauden aikana noin 30 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa). 12 tutkittavaa suoritti tutkimuksen loppuun, ja 10 heistä oli tutkimuksen päättämishetkellä virussuppressiossa. Muilla 2 tutkittavalla todettiin viruskuorman suurentumista synnytyksen jälkeen. 1 tutkittavan kohdalla tämän epäiltiin johtuvan puutteellisesta hoitoon sitoutumisesta. Tutkimuksen loppuun saattaneille äideille syntyneiden lasten HIV-status oli tiedossa yhteensä 10 tapauksessa. Yhdessäkään näistä tapauksista virus ei tarttunut äidistä lapseen. Kun rilpiviriiniin tunnettu turvallisuusprofiili HIV-1-positiivisilla aikuisilla otetaan huomioon, mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei todettu.

Rajallisissa tiedoissa pienestä määrästä naisia, jotka saivat 50 mg dolutegraviiria kerran vuorokaudessa peruslääkityksen kanssa, dolutegraviiriin kokonaisaltistus (AUC) oli 37 % pienempi toisella raskauskolmanneksella ja 29 % pienempi kolmannella raskauskolmanneksella, kuin synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa). 29 tutkittavaa suoritti tutkimuksen loppuun, ja heistä 27 oli tutkimuksen päättämishetkellä virussuppressiossa. Viruksen tarttumista äidistä lapseen ei todettu. Infektoitumattomuus varmistettiin 24 lapsella, mutta viidellä lapsella se jäi määrittelemättömäksi vaillinaisen testauksen vuoksi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Julucan käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa HIV-infektion hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Juluca on biologisesti samanarvoinen kuin 50 mg:n dolutegraviiritabletin ja 25 mg:n rilpiviriinitabletin yhdistelmä, joka otetaan aterian yhteydessä.

Dolutegraviiriin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja HIV-potilailla. Dolutegraviiriin farmakokineettiset vaihtelut ovat vähäisiä tai kohtalaisia. Vaiheen I tutkimuksissa, joissa oli mukana terveitä tutkittavia, tutkittavien yksilöiden välinen variaatiokerroin (CVb%) oli AUC- ja C_{max}-arvojen osalta ~20–40 % ja C_τ-arvon osalta 30–65 % kaikissa tutkimuksissa. Yksilöiden

väliset dolutegraviirin farmakokineettiset vaihtelut olivat suurempia HIV-potilailla kuin terveillä tutkittavilla. Yksilökohtainen vaihtelevuus (CVw%) on vähäisempää kuin yksilöiden välinen vaihtelevuus.

Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä aikuisilla tutkittavilla ja HIV-1-positiivisilla potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa retroviruslääkehoitoa. Systeeminen rilpiviriinialtistus oli HIV-1-positiivisilla potilailla yleensä pienempi kuin terveillä tutkittavilla.

Imeytyminen

Dolutegraviiri imeytyy nopeasti suun kautta annettuna, ja aika huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) oli 2–3 tuntia (mediaani) tabletteina annettun annoksen jälkeen. Kun rilpiviriini annetaan suun kautta, rilpiviriinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 4–5 tunnissa.

Juluca on otettava aterian yhteydessä, jotta rilpiviriini imeytyy optimaalisesti (ks. kohta 4.2). Kun Juluca otettiin aterian yhteydessä, sekä dolutegraviiriin että rilpiviriinin imeytyminen tehostui. Dolutegraviirin AUC(0-∞)-arvo suureni kohtalaisesti tai runsaasti rasvaa sisältäneen aterian yhteydessä noin 87 % ja C_{max} -arvo noin 75 %. Rilpiviriinin AUC(0-∞)-arvo oli kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian yhteydessä 57 % ja runsasrasvaisen aterian yhteydessä 72 % suurempi kuin tilanteessa, jossa lääke otettiin tyhjiin mahaan. C_{max} -arvo suureni vastaavasti 89 % ja 117 %. Julucan ottaminen tyhjiin mahaan tai pelkän runsasproteiinisen ravintojuoman kanssa voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuksien pienenemiseen, jolloin Julucan terapeuttinen teho voi heikentyä.

Dolutegraviirin tai rilpiviriinin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Jakautuminen

Dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* -tulosten perusteella. Näennäinen jakautumistilavuus on HIV-potilailla 17–20 litraa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviirin pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden suhde, mitattuna kokoverestä ja plasmasta, oli keskimäärin 0,441–0,535, mikä osoitti, että radioaktiivisuuden kiinnittyminen verisolukomponentteihin oli hyvin vähäistä. Dolutegraviirin sitoutumaton fraktio plasmassa suurenee, kun seerumin albumiinipitoisuus on pieni (< 35 g/l), kuten kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Dolutegraviiria tavataan aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa). Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmana, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (samantasoinen kuin sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja suurempi kuin IC_{50}).

Dolutegraviiria tavataan naisten ja miesten genitaalialueella. AUC-arvot kohdunkaulan ja emättimen eritteessä sekä kohdunkaulan ja emättimen kudoksissa olivat 6–10 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana. AUC-arvo oli siemennesteessä 7 % ja peräsuolen kudoksessa 17 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana.

Noin 99,7 % rilpiviriinista sitoutuu *in vitro* plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Rilpiviriinin jakautumista muihin tiloihin kuin plasmassa (esim. aivo-selkäydinnesteeseen, genitaalieritteisiin) ei ole tutkittu ihmisellä.

Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta. Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (< 1 % annoksesta). Suun kautta annettuna koko annoksesta 53 % erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappeen erittyneestä

glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua edelleen suolen lumenissa takaisin lähtöaineeksi. Suun kautta annetusta koko annoksesta 32 % erittyy virtsaan lähinnä dolutegraviirin eetteri-glukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) tai metaboliittina, jota muodostuu, kun bentseenirenkaaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

In vitro -kokeet viittaavat siihen, että rilpiviriini metaboloituu pääosin CYP3A-välitteisen oksidatiivisen metabolian kautta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

In vitro dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus ($IC_{50} > 50 \mu M$) sytokromi P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A entsyymeihin, uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasiin (UGT)1A1 tai UGT2B7 tai P-gp-kuljettajaproteiineihin, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

In vitro dolutegraviiri ei ollut ihmisen OATP1B1-, OATP1B3- eikä OCT1-kuljettajaproteiinin substraatti.

Eliminaatio

Dolutegraviirin terminaalinen puoliintumisaika on ~14 tuntia. Suun kautta annetun annoksen jälkeen näennäinen puhdistuma (CL/F) on HIV-potilailla noin 1 l/h populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Rilpiviriinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 45 tuntia. Suun kautta otetun ¹⁴C-rilpiviriinikerta-annoksen jälkeen keskimäärin 85 % radioaktiivisuudesta erittyy ulosteeseen ja 6,1 % virtsaan. Keskimäärin 25 % annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana rilpiviriinina ulosteeseen. Virtsasssa havaittiin vain pieniä määriä muuttumatonta rilpiviriinia (< 1 % annoksesta).

Erityisryhmät

Lapset

Julucaa tai erillisten dolutegraviiri- ja rilpiviriinivalmisteiden yhdistelmää ei ole tutkittu lapsilla. Lapsipotilaita koskevia annostelusuosituksia ei voida antaa, sillä tietoa ei ole riittävästi (ks. kohta 4.2).

Kun dolutegraviiria annettiin 50 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 10 nuorelle (ikäjakauma 12 – < 18 vuotta ja paino ≥ 40 kg), joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat saaneet aikaisemmin retroviruslääkkeitä, dolutegraviirin farmakokinetiikka osoitti, että dolutegraviirialtistus oli verrattavissa samaa annostusta saaneiden aikuisten altistukseen. Valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin yhdellätoista 6–12-vuotiaalla lapsella. Arviointi osoitti, että 25 mg dolutegraviiria kerran vuorokaudessa saaneiden vähintään 20 kg painavien potilaiden ja 35 mg kerran vuorokaudessa saaneiden vähintään 30 kg painavien potilaiden dolutegraviirialtistus oli verrattavissa aikuisten altistukseen.

Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa arvioitiin 36:lla HIV-1-positiivisella nuorella (12 – < 18 vuoden ikäisellä) tutkittavalla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin retroviruslääkkeitä ja jotka saivat 25 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa. Arvioinnissa todettiin, että rilpiviriinin farmakokinetiikka näillä potilailla oli verrattavissa sen farmakokinetiikkaan aiemmin hoitamattomilla HIV-1-positiivisillä aikuisilla, jotka saivat 25 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa. Paino ei vaikuttanut rilpiviriinin farmakokinetiikkaan tutkimuksen C213 lapsipotilailla (33–93 kg), mikä vastaa aikuisilla tehtyjä havaintoja.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten potilaiden tietoihin, osoitti, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dolutegraviirialtistukseen eikä rilpiviriinialtistukseen. 65 vuotta täyttäneistä tutkittavista on vain hyvin vähän farmakokineettisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Muuttumattoman lääkeaineen poistumisella munuaisten kautta on vain vähäinen merkitys dolutegraviirin eliminoitumisessa. Dolutegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min) sairastavilla potilailla ja vastaavilla terveillä verrokeilla. Dolutegraviirialtistus pieneni noin 40 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmässä. Pienenemisen mekanismia ei tunneta. Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Rilpiviriinin eliminaatio munuaisten kautta on hyvin vähäistä. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Julucan on käytettävä varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa, koska munuaisten toimintahäiriön aiheuttamat muutokset lääkkeen imeytymisessä, jakautumisessa ja/tai metaboliassa saattavat suurentaa plasman rilpiviriinipitoisuuksia. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, Julucan ja vahvan CYP3A:n estäjän yhdistelmää saa käyttää vain, jos hyödyt ylittävät riskit. Julucan ei ole tutkittu dialyysipotilailla. Dolutegraviiri ja rilpiviriini sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti eliminoitu merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritonealidialyysin yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Sekä dolutegraviiri että rilpiviriini metaboloituvat ja eliminoituvat ensisijaisesti maksassa. Dolutegraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle. Vaikka dolutegraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, sitoutumattoman dolutegraviirin pitoisuus oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla.

Rilpiviriinitutkimuksessa, jossa 8 lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavaa potilasta verrattiin 8 kaltaistettuun verrokkiin ja 8 kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavaa potilasta verrattiin 8 kaltaistettuun verrokkiin, toistuvien rilpiviriiniannosten jälkeinen altistus oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 47 % suurempi ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 5 % suurempi kuin terveillä verrokeilla. Ei kuitenkaan voida sulkea pois mahdollisuutta, että kohtalainen maksan vajaatoiminta suurentaa merkittävästi potilaan altistusta farmakologisesti vaikuttavalle sitoutumattomalle rilpiviriinille.

Lievän tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka A tai B) ei katsota vaativan annostuksen muuttamista. Julucan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta dolutegraviirin tai rilpiviriinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten Julucan ei suositella näille potilaille.

Sukupuoli

Valmisteen vaikuttavilla aineilla erikseen tehtyjen tutkimusten populaatiofarmakokinetiikan analyyseissa todettiin, että sukupuoli ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirin eikä rilpiviriinin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta

Etnisen taustan ei ole todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi dolutegraviirin eikä rilpiviriinin farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen B- tai C-hepatiitti

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei samanaikainen C-hepatiitti-infektio vaikuttanut kliinisesti merkittävästi dolutegraviiri-altistukseen eikä rilpiviriini-altistukseen. Dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmää arvioineista tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, joilla oli myös B-hepatiitti-infektio tai HCV-lääkitystä vaatinut C-hepatiitti-infektio.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmän käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja. Rajallisissa tiedoissa pienestä määrästä naisia (tutkimus IMPAACT P1026), jotka saivat 50 mg dolutegraviiria kerran vuorokaudessa toisella raskauskolmanneksella, kokonaisdolutegraviirin C_{max} -keskiarvo oli 26 % pienempi, AUC_{24h} -keskiarvo 37 % pienempi ja C_{24h} -keskiarvo 51 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen; kolmannella raskauskolmanneksella taas C_{max} -arvo oli 25 % pienempi, AUC_{24h} -arvo 29 % pienempi ja C_{min} -arvo 34 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.6).

Kun naiset saivat 25 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa toisella raskauskolmanneksella, kokonaisrilpiviriinin C_{max} -keskiarvo oli 21 % pienempi, AUC_{24h} -keskiarvo 29 % pienempi ja C_{min} -keskiarvo 35 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen; kolmannella raskauskolmanneksella taas C_{max} -arvo oli 20 % pienempi, AUC_{24h} -arvo 31 % pienempi ja C_{min} -arvo 42 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.6).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Dolutegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkäsoluja, eikä jyrksijöiden mikrotumatestissä *in vivo*. Dolutegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Rilpiviriini tuotti negatiiviset tulokset ilman metabolian aktivaatiota ja metabolian aktivaatiota käyttäen toteutetuissa Amesin käänteismutaatiokokeissa *in vitro* ja klastogeenisuutta arvioivassa hiiren lymfomakokeessa *in vitro*. Rilpiviriini ei aiheuttanut kromosomivaurioita hiiren mikrotumakokeessa *in vivo*. Rilpiviriinin karsinogeenisuutta arvioineissa hiiri- ja rottatutkimuksissa todettiin, että rilpiviriinilla voi olla tuumorigeeninen vaikutus näillä lajeilla. Löydöksellä ei katsota olevan merkitystä ihmiselle.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Dolutegraviiri ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiliteettiin, kun suurin tutkittu annos oli 1000 mg/kg/vrk (33-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille rotilla suun kautta enintään 1000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–17. päivänä, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (38-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille kaniineille suun kautta enintään 1000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–18. päivänä, sillä ei ollut yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (0,56-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella). Kaniineilla havaittiin emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (heikentynyt ravinnonkulutus, ulosteen-/virtsanerityksen niukkuus/puuttuminen, hidastunut painonnousu) annostasolla 1000 mg/kg (0,56-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella).

Rilpiviriinin eläinkokeissa ei todettu merkittävää alkio- eikä sikiötoksisuutta eikä vaikutusta lisääntymistoimintoihin. Rilpiviriini ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Alkiolle ja sikiölle haitattoman annostason (No Observed Adverse Effects Level, NOAEL) tuottama altistus oli rotilla

15 kertaa ja kaniineilla 70 kertaa suurempi kuin ihmisen suositusannoksesta (25 mg kerran vuorokaudessa) aiheutuva altistus.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suurten päivittäisten dolutegraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutegraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasoina, joiden aiheuttama systeeminen altistus oli rotilla noin 30-kertainen ja apinoilla 1,2-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai mg/m² ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 30-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50-kiloiseen ihmiseen) ja 11-kertainen verrattuna ihmisen mg/m²-annokseen kliinisellä 50 mg annoksella.

Rilpiviriinin annon jälkeen jyrksijöillä todettiin maksatoksisuutta, johon liittyi maksaentsyymien induktiota. Koirilla havaittiin kolestaasin kaltaisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni (K29/32)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Natriumstearyylifumaraatti
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni (K30)
Polysorbaatti 20
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen HDPE-polyeteenipurkki, jossa on polypropeenista valmistettu turvasuljin ja polyeteeni-pinnoitettu, induktiokuumasaumattu tiiviste. Yhdessä pakkauksessa on yksi purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine.

Monipakkaukset, joissa 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 kpl 30 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksia). Yhdessä pakkauksessa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (VAIN KERTAPAKKAUKSET)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja rilpiviriinihydrokloridia vastaten 25 mg rilpiviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

juluca

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (VAIN MONIPAKKAUKSET – MUKANA BLUE BOX -MERKINNÄT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja rilpiviriinihydrokloridia vastaten 25 mg rilpiviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 90 tablettia (3 kpl 30 tabletin pakkauksia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

juluca

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ – KUULUU MONIPAKKAUKSEEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja rilpiviriinihydrokloridia vastaten 25 mg rilpiviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia. Kuuluu monipakkaukseen; ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

juluca

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja rilpiviriinihydrokloridia vastaten 25 mg rilpiviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare UK Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit dolutegraviiri/rilpiviriini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Juluca on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Julucaa
3. Miten Julucaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Julucan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Juluca on ja mihin sitä käytetään

Juluca-lääke sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, joita käytetään ihmisen immuunikatoviruksen eli HIV:n aiheuttaman infektion hoitoon: dolutegraviiria ja rilpiviriinia. Dolutegraviiri kuuluu retroviruslääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä *integraasinestäjät*. Rilpiviriini kuuluu *ei-nukleosidirakenteisiksi käänteiskopioijaentsyymien estäjiksi (NNRTI-lääkkeiksi)* kutsuttujen retroviruslääkkeiden ryhmään.

Julucaa käytetään HIV-infektion hoitoon 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, jotka käyttävät parhaillaan muita retroviruslääkkeitä ja joiden HIV-1-infektio on ollut hyvässä hoitotasapainossa vähintään 6 kuukauden ajan. Juluca voi korvata nykyiset retroviruslääkkeesi.

Juluca pitää elimistön HIV-virusmäärän alhaisella tasolla. Tämä auttaa ylläpitämään CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat tietyn tyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Julucaa

Älä ota Julucaa

- jos olet allerginen dolutegraviirille tai rilpiviriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä ota Julucaa, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat vaikuttaa Julucan tehoon:

- dofetilidi (lääke, jota käytetään sydänsairauksien hoitoon)
- karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini (lääkkeitä, joita käytetään epilepsian hoitoon ja epilepsia-kohtausten ehkäisyyn)
- rifampisiini, rifapentiini (lääkkeitä, joita käytetään bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon)

- omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli (lääkkeitä, joita käytetään mahahaavojen, närästyksen tai ruokatorven refluksitaudin ehkäisyyn ja hoitoon)
- deksametasoni (kortikosteroidi, jota käytetään monien sairauksien ja tilojen kuten tulehduksien ja allergisten reaktioiden hoitoon), jos se annetaan suun kautta tai pistoksena eikä kyseessä ole kerta-annoshoito
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon).

Jos käytät jotakin edellä mainituista, kysy lääkäriltä muista hoitovaihtoehdoista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Julucaa.

Allergiset reaktiot

Juluca sisältää dolutegraviiria. Dolutegraviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. yliherkkyysoireita. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun käytät Julucaa.

→ **Lue kohta ”Allergiset reaktiot”** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Maksavaivat, kuten B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut **maksavaivoja** kuten B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa arvioida maksatautiinai vaikeusasteen ennen Juluca-hoidon käytöstä päättämistä.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville ihmisille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Näitä ovat esimerkiksi:

- infektioiden ja tulehduksen oireet
- nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet.

Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun käytät Julucaa.

→ **Lue kappale ”Muut mahdolliset haittavaikutukset”** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Suojele muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HI-virusta kantavan henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esim. jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Juluca

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Julucaa ei saa ottaa yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa (ks. ”Älä ota Julucaa” edellä kohdassa 2).

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa Julucan tehoon tai suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä. Juluca voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät mitä tahansa seuraavassa luettelossa mainittua lääkettä:

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon

- lääkkeet, jotka voivat aiheuttaa henkeä uhkaavan sydämen rytmihäiriön (*kääntyvien kärkien takykardia*). Monet eri lääkkeet voivat aiheuttaa tämän tilan. Käännä siis lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos olet epävarma asiasta.
- **antasidit**, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen ja närästyksen** hoitoon. **Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3, ”Miten Juluca otetaan”)
- **kalsium-, rauta- ja monivitamiinivalmisteet** on otettava samaan aikaan Julucan kanssa aterian yhteydessä. Jos et pysty ottamaan näitä ravintolisiä samaan aikaan Julucan kanssa, **älä ota kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteita** 6 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3, ”Miten Juluca otetaan”)
- **H₂-salpaajat** (esim. simetidiini, famotidiini, nitsatidiini, ranitidiini), joita käytetään maha- tai suolihaavojen hoitoon tai **happorefluksista johtuvan närästyksen hoitoon**. **Älä ota näitä lääkkeitä** 12 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3, ”Miten Juluca otetaan”)
- mikä tahansa lääke **HIV-infektion hoitoon**
- rifabutiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden hoitoon**. Jos otat rifabutiinia, lääkäri saattaa määrätä sinulle ylimääräisen rilpiviriiniannoksen HIV-infektion hoitoon (ks. kohta 3, ”Miten Juluca otetaan”)
- artemeetteri/lumefantriini, joita käytetään **malarian** ehkäisyyn
- klaritromysiini ja erytromysiini, joita käytetään **bakteeri-infektioiden hoitoon**
- metadoni, jota käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon
- dabigatraanietekсилаatti, jota käytetään **veritulppien** hoitoon tai ehkäisyyn.

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä. Lääkäri saattaa järjestää sinulle ylimääräisiä kontrollikäyntejä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ **Julucan käyttöä ei suositella. Kysy lääkäriltä** neuvoa.

Imetys

HIV-positiiviset naiset eivät saa imettää, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapsen äidinmaidon välityksellä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Julucan aineet rintamaitoon.

Jos imetät tai aiot imettää:

→ **Keskustele heti lääkärin kanssa.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Juluca voi aiheuttaa huimausta, väsymystä tai uneliaisuutta sekä aiheuttaa muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

→ Älä aja tai käytä koneita, ellei ole varma, ettei havaintokykyisi ole heikentynyt.

Juluca sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Juluca otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu Juluca-annos on **yksi tabletti kerran vuorokaudessa**. Juluca on otettava aterian yhteydessä. Tämä on tärkeää, jotta lääkeaineen pitoisuus elimistössä olisi oikea. Pelkkä runsasproteiininen energiajuoma ei riitä korvaamaan ateriaa.
- Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa, jotta varmistutaan, että koko annos tulee otettua.

Rifabutiini

Joidenkin bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä rifabutiini voi vähentää Julucan määrää elimistössä ja heikentää sen tehoa.

Jos otat rifabutiinia, lääkäri voi määrätä sinulle ylimääräisen rilpiviriiniannoksen. Ota rilpiviriinitabletti samaan aikaan Julucan kanssa.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita rifabutiinin käytöstä Julucan kanssa.

Antasidit

Antasidit, joita käytetään ruoansulatusvaivojen ja närästyksen hoitoon, voivat estää Julucan imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Älä ota antasidia 6 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita mahalaukun happamuutta vähentävien lääkkeiden käytöstä Julucan kanssa.

Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet

Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet voivat estää Julucan imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet on otettava samaan aikaan Julucan kanssa. Juluca on otettava aterian yhteydessä.

Jos et pysty ottamaan näitä ravintolisiä samaan aikaan Julucan kanssa, älä ota kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteita 6 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita kalsium-, rauta- ja monivitamiinivalmisteiden käytöstä Julucan kanssa.

H₂-salpaajat (esim. simetidiini, famotidiini, nitsatidiini, ranitidiini)

H₂-salpaajalääkkeet voivat estää Julucan imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Älä ota näitä lääkkeitä 12 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita näiden lääkkeiden käytöstä Julucan kanssa.

Jos otat enemmän Julucaa kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Juluca-tablettia, **kysy heti neuvoa lääkäriltä tai apteekista**. Näytä heille Juluca-pakkaus, jos mahdollista.

Jos unohtat ottaa Julucaa

Jos huomaat lääkkeen unohtumisen 12 tunnin kuluessa Julucan tavanomaisesta ottamisajankohdasta, ota tabletti mahdollisimman pian. Juluca-tabletti on otettava aterian yhteydessä. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos huomaat asian yli 12 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraavat annokset tavalliseen tapaan.

→ **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos oksennat 4 tunnin kuluessa Julucan ottamisesta, ota uusi tabletti aterian yhteydessä. Jos oksennat yli 4 tunnin kuluttua Julucan ottamisesta, uutta tablettia ei tarvitse ottaa. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä lopeta Julucan käyttöä kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä.

Jatka Julucan käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta sen käyttöä, ellei lääkäri kehota lopettamaan hoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. **Siksi on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista muutoksista terveydentilassasi.**

Allergiset reaktiot

Juluca sisältää dolutegraviiria. Dolutegraviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. *yliherkkyysoireyksen*. Tällainen reaktio on melko harvinainen dolutegraviiria käyttävillä potilailla (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta). Jos saat jonkin seuraavista oireista:

- ihottuma
- kuume
- energian puute (*väsymys*)
- turvotus, joskus kasvojen tai suun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsärky

→ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon.** Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Juluca-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä:**

- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- pahoinvointi
- nukkumisvaikeudet (*unettomuus*).

Hyvin yleiset haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa:

- kohonneet maksaentsyymi-arvot (aminotransferaasiarvot)
- kohonneet kolesteroliarvot
- haiman tuottaman amylaasin (eräs ruoansulatusentsyymi) arvon kohoaminen.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1 potilaalla 10:stä:**

- ruokahaluttomuus
- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- vatsakipu tai vatsavaivat
- ilmavaivat
- uneliaisuus
- unihäiriöt
- poikkeavat unet
- energian puute (*väsymys*)
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- masentuneisuus
- ahdistuneisuus
- suun kuivuus.

Yleiset haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa:

- lihasten tuottamien entsyymien (kreatiinikinaasi) kohonneet arvot
- veren hyyttymiseen osallistuvien verihiutaleiden väheneminen

- valkosolumäärän väheneminen
- hemoglobiiniarvon lasku
- kohonneet triglyseridiarvot (rasva-arvo)
- kohonneet lipaasiarvot (rasvojen hajottamiseen osallistuva entsyymi)
- kohonnut veren bilirubiiniarvo (maksan toimintaa kuvaava arvo).

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1 potilaalla 100:sta**:

- allerginen reaktio (*yliherkkyysoire*) (ks. ”Allergiset reaktiot” edellä tässä kohdassa)
- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
- nivelkipu
- lihaskipu.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1 potilaalla 1 000:sta**:

- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa).

Tuntemattomat haittavaikutukset

Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin:

- tulehdustilan tai infektion oireet tai merkit, esim. kuume, vilunväristykset, hikoilu (*elpyvän immunitetin oireyhtymä*).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

HIV-lääkkeiden yhdistelmähoitoa saavilla potilailla voi esiintyä myös muita haittavaikutuksia.

Infektioiden ja tulehdusten oireet

Pitkälle edenneessä HIV-infektiossa (AIDS) elimistön puolustuskyky (immuunijärjestelmä) on heikentynyt ja vakavien infektioiden (*opportunististen infektioiden*) riski suurenee. Vanhat, piilevät infektiot voivat aiheuttaa aiempaa pahempia oireita, kun elimistö torjuu niitä. Näitä oireita ovat yleensä **kuume** ja jotkin seuraavista oireista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa vahvistunut immuunijärjestelmä voi hyökätä myös elimistön omia kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet saattavat ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke) tai vapina
- hyperaktiivisuus (voimakas levottomuus ja ylivilkkaus)
- heikkouden tunne, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja etenee ylöspäin kohti vartaloa.

Jos sinulle ilmaantuu infektion oireita tai jos havaitset edellä kuvattuja oireita:

→ **Ota heti yhteyttä lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet

Joillekin HIV-lääkkeiden yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luukuolio eli *osteonekroosi*. Tässä sairaudessa osa luukudoksesta kuolee, koska luun verenkierto on heikentynyt. Tämän sairauden riski voi olla suurentunut:

- jos yhdistelmähoito on jatkunut pitkään
- jos käytetään samanaikaisesti tulehduslääkkeinä kortikosteroideja
- jos potilas käyttää alkoholia
- jos immuunijärjestelmä on hyvin heikko
- jos potilas on ylipainoinen.

Luukuolion oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut nivelissä (erityisesti lonkassa, polvessa tai olkapäässä)
- liikkumisvaikeudet.

Jos havaitset mitä tahansa näistä oireista:

→ **Ota yhteyttä lääkäriin.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.* Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Julucan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Juluca sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri ja rilpiviriini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja rilpiviriinihydrokloridia vastaten 25 mg rilpiviriinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K29/32), natriumtärkkelysglykolaatti, natriumstearyyli-fumaraatti, laktoosimonohydraatti, kroskarmelloosinatrium, povidoni (K30), polysorbaatti 20, silikonoitu mikrokiteinen selluloosa, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Julucan kuvaus ja pakkauskoot

Juluca kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”SV J3T”.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu purkkeihin, joissa on turvasuljin.

Kussakin lääkepurkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kosteutta vähentävä kuivausaine. Kun purkki on avattu, jätä kuivausaine purkkiin. Älä poista kuivausainetta. Saatavilla on myös monipakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Мyyntiluvan haltija

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

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

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com