

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 52 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία, διαστάσεων περίπου 14 x 7 mm, με χαραγμένο το «SV J3T» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Juluca ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες οι οποίοι είναι ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) υπό σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα επί έξι μήνες τουλάχιστον, χωρίς ιστορικό ιολογικής αποτυχίας και χωρίς γνωστή ή πιθανολογούμενη αντοχή σε οποιοδήποτε μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης ή αναστολέα ιντεγκράσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Juluca είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως. Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Διατίθενται χωριστά σκευάσματα ντολουτεγκραβίρης ή ριλπιβιρίνης σε περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται η διακοπή ή προσαρμογή της δόσης μίας εκ των δραστικών ουσιών (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ιατρός θα πρέπει να ανατρέχει στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Παραληφθείσες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του Juluca, θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε μαζί με ένα γεύμα το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη δόση δεν είναι προγραμματισμένο να ληφθεί εντός 12 ωρών. Εάν η επόμενη δόση είναι προγραμματισμένο να ληφθεί εντός 12 ωρών, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνης, θα πρέπει να ληφθεί ένα άλλο δισκίο ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης μαζί με ένα γεύμα. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε

διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης έως την επόμενη τακτική προγραμματισμένη δόση.

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του Juluca σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι για τους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται διαφορετική δόση από εκείνη που χρησιμοποιείται για νεαρότερους ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς οι συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, αν και η αιμοδιύλιση ή η περιτοναϊκή διύλιση δεν αναμένονται να επηρεάσουν την έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη ή στη ριλπιβιρίνη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A ή B κατά Child-Pugh). Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν διατίθενται δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh), ως εκ τούτου, η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Juluca σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Juluca πρέπει να λαμβάνεται από στόματος, μία φορά την ημέρα **μαζί με ένα γεύμα** (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και να μην μασιέται ή θρυμματίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με τα εξής φαρμακευτικά προϊόντα:

- φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη);
- καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραβεπραζόλη
- συστηματικώς χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη, εκτός από τη θεραπεία με εφάπαξ δόση
- υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum*) StJohn's wort (βαλσαμόχορτο ή σπαθόχορτο).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τη ντολουτεγκραβίρη οι οποίες χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, γενικά συμπτώματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων. Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβάνονται, ενδεικτικά χωρίς

να είναι αποκλειστικά σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πυρετός, αίσθημα γενικής κακουχίας, κόπωση, μυϊκό άλγος ή αρθραλγία, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Η κλινική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση.

Βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να εμφανιστεί αύξηση του βάρους και των επιπέδων λιπιδίων και γλυκόζης στο αίμα. Τέτοιες αλλαγές μπορεί εν μέρει να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και του τρόπου ζωής. Για τα λιπίδια, και το βάρος σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι αποτέλεσμα της θεραπείας. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων του αίματος και της γλυκόζης γίνεται αναφορά στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με κλινικά κατάλληλο τρόπο.

Καρδιαγγειακά συμβλήματα

Σε υπερθεραπευτικές δόσεις (75 και 300 mg άπαξ ημερησίως), η ριλπιβιρίνη έχει συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Η ριλπιβιρίνη στη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως δεν συσχετίζεται με κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc. Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι ενέχουν κίνδυνο για Torsade de Pointes.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθεί να υπάρχει το ενδεχόμενο να αναπτύξουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Οστεονέκρωση

Παρότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, τα διφωσφονικά, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε CART. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να ζητούν τη συμβουλή ιατρού εάν εμφανίσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ασθενείς με ηπατίτιδα B ή C

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για ασθενείς με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα B. Οι ιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV για τη διαχείριση των ασθενών με συν-λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα C. Παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα αυξήσεων στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις (Βαθμού 1) σε ασθενείς που λάμβαναν ντολουτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη και είχαν συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα C, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς συν-λοίμωξη. Συνιστάται η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα B και/ή C.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του HIV (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Juluca δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ντολουτεγκραβίρη ή ριλπιβιρίνη, εκτός από την περίπτωση συγχορήγησης με ριφαμπουτίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂

Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂. Συνιστάται αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα να χορηγούνται 12 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιόξινα

Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με αντιόξινα. Συνιστάται αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα να χορηγούνται 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συμπληρώματα και πολυβιταμίνες

Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες θα πρέπει να συγχορηγούνται με τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη, μαζί με ένα γεύμα. Αν τα συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες δεν είναι δυνατό να ληφθούν ταυτόχρονα με τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη, συνιστάται αυτά τα συμπληρώματα να χορηγούνται 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Μετφορμίνη

Η ντολουτεγκραβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχορήγησης της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με μετφορμίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλέπε παράγραφο 4.5). Η μετφορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς και, επομένως, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη. Αυτός ο συνδυασμός ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] σταδίου 3a, 45– 59 mL/min) και συνιστάται προσεκτική προσέγγιση. Συνιστάται θερμά να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μετφορμίνης.

Σύνδρομο αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Έκδοχα

Το Juluca περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Juluca ενδείκνυται για χρήση ως ολοκληρωμένο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV-1 και δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του HIV. Ως εκ τούτου, δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Το Juluca περιέχει ντολουτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη, ως εκ τούτου οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις οι οποίες έχουν διαπιστωθεί με αυτές τις δραστικές ουσίες αφορούν και το Juluca. Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενηλίκους.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης και της ριλπιβιρίνης

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από τη γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση διφωσφορικής ουριδίνης (UGT)1A1. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί επίσης υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P)-gp και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν αυτά τα ένζυμα ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα, ελαττώνοντας τη θεραπευτική του δράση (βλέπε Πίνακα 1). Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 1).

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένα αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε Πίνακα 1).

Η ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A μπορεί, επομένως, να επηρεάσουν την κάθαρση της ριλπιβιρίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, η οποία θα μπορούσε να ελαττώσει τη θεραπευτική δράση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης (βλέπε Πίνακα 1). Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 1). Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να ελαττώσει τη θεραπευτική δράση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης.

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης και της ριλπιβιρίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Βάσει *in vivo* και/ή *in vitro* δεδομένων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα κύριων ενζύμων ή μεταφορέων όπως τα CYP3A4, CYP2C9 και P-gp (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.2).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε το νεφρικό μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) και το μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1). *In vivo*, παρατηρήθηκε μείωση 10-14% της κάθαρσης της κρεατινίνης (το εκκριτικό κλάσμα εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω των OCT2 και MATE-1) σε ασθενείς. *In vivo*, η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 και/ή το MATE1 (π.χ., φαμπριδίνη [γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μετορμίνη) (βλέπε Πίνακα 1 και παραγράφους 4.3 και 4.4).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς πρόσληψης OAT (μεταφορέας οργανικών ανιόντων) 1 και OAT3. Με βάση την έλλειψη επίδρασης στην *in vivo* φαρμακοκινητική της

τενοφοβίρης, υποστρώματος του OAT, δεν είναι πιθανή η *in vivo* αναστολή του OAT1. Η αναστολή του OAT3 δεν έχει μελετηθεί *in vivo*. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OAT3.

Η δόση ριλιβιρίνης 25 mg άπαξ ημερησίως δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από ένζυμα του CYP.

Η ριλιβιρίνη αναστέλλει την P-gr *in vitro* (η IC₅₀ είναι 9,2 μM). Σε μια κλινική μελέτη, η ριλιβιρίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς το ενδεχόμενο ότι η ριλιβιρίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gr τα οποία είναι πιο ευαίσθητα στην αναστολή της εντερικής P-gr, π.χ., η ετεξιλική δαβιγατράνη.

Η ριλιβιρίνη είναι *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα MATE-2K με IC₅₀ < 2,7 nM. Οι κλινικές συνέπειες αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Επιλεγμένες τεκμηριωμένες και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ντολουτεγκραβίρης, της ριλιβιρίνης και συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1. (η αύξηση υποδεικνύεται με το «↑», η ελάττωση υποδεικνύεται με το «↓», η απουσία μεταβολής υποδεικνύεται με το «↔», η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου δηλώνεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση δηλώνεται ως «C_{max}», η ελάχιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση ως «C_{min}» η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δηλώνεται ως «C_t»).

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
Αντι-ιικές δραστικές ουσίες		
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ Ριλιβιρίνη ^{1,2}	Τενοφοβίρη ↔ Ριλιβιρίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Τενοφοβίρη AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη/ Ριλιβιρίνη ¹	Ριλιβιρίνη ↔	

Λαμβουδίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Λαμβουδίνη/ Ριπιβιρίνη	Ριπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Εντεκαβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Εντεκαβίρη/ Ριπιβιρίνη	Ριπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Daclatasvir/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Daclatasvir/ Ριπιβιρίνη	Daclatasvir ↔ Ριπιβιρίνη ↔	
Σιμεπρεβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σιμεπρεβίρη/ Ριπιβιρίνη	Ριπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Σιμεπρεβίρη ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
Σοφοσμπουβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοφοσμπουβίρη/ Ριπιβιρίνη	Ριπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Σοφοσμπουβίρη ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	
Λεντιπασβίρη/ Σοφοσμπουβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Λεντιπασβίρη/ Σοφοσμπουβίρη/ Ριπιβιρίνη	Ριπιβιρίνη ↔ AUC ↓ 5% C _{min} ↓ 7% C _{max} ↓ 3% Λεντιπασβίρη ↔ AUC ↑ 2%	

	$C_{min} \uparrow 2\%$ $C_{max} \uparrow 1\%$ Σοφοσμπουβίρη ↔ $AUC \uparrow 5\%$ $C_{max} \downarrow 4\%$ Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ $AUC \uparrow 8\%$ $C_{min} \uparrow 10\%$ $C_{max} \uparrow 8\%$	
Σοφοσμπουβίρη/ Βελπατασβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹ Σοφοσμπουβίρη/ Βελπατασβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί) Ριλπιβιρίνη ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Σοφοσμπουβίρη ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Βελπατασβίρη ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ριμπαβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη Ριμπαβιρίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί) Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Άλλες δραστικές ουσίες		
<i>Αντιαρρυθμικά</i>		
Διγοξίνη/ Ντολουτεγκραβίρη Διγοξίνη/ Ριλπιβιρίνη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί) Ριλπιβιρίνη ↔ Διγοξίνη $AUC \leftrightarrow$ C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιεπιληπτικοί παράγοντες</i>		
Καρβαμαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↓ $AUC \downarrow 49\%$ $C_{max} \downarrow 33\%$ $C_t \downarrow 73\%$ Ριλπιβιρίνη ↓	Οι μεταβολικοί επαγωγείς μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με αυτούς τους

Καρβαμαζεπίνη/ Ριλιπιδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλιπιδίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).	μεταβολικούς επαγωγείς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη.	Οι μεταβολικοί επαγωγείς μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιδίνης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιδίνης με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη/ Ριλιπιδίνη	Ριλιπιδίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλιπιδίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).	
<i>Αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών</i>		
Κετοконаζόλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Κετοконаζόλη/ Ριλιπιδίνη ^{1,2}	Ριλιπιδίνη AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (αναστολή των ενζύμων του CYP3A) Κετοконаζόλη AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (επαγωγή του CYP3A λόγω της υψηλής δόσης ριλιπιδίνης στη μελέτη)	
Φλουконаζόλη Ιτραконаζόλη Ισαβουκοναζόλη Ποσακοναζόλη/ Βορικοναζόλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Φλουконаζόλη Ιτραконаζόλη Ισαβουκοναζόλη Ποσακοναζόλη	Ριλιπιδίνη ↑ Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων της ριλιπιδίνης στο πλάσμα	

Βορικοναζόλη/ Ριλιπιδίνη	(αναστολή των ενζύμων του CYP3A)	
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητον/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη.	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλιπιδίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιδίνης. Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιδίνης με υπερίκον το διάτρητον αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Υπερίκον το διάτρητον/ Ριλιπιδίνη	Ριλιπιδίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλιπιδίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).	
<i>Αναστολείς διαύλων καλίου</i>		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)/Ντολου τεγκραβίρη	Φαμπριδίνη ↑	Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σπασμούς λόγω αυξημένης συγκέντρωσης της φαμπριδίνης στο πλάσμα μέσω αναστολής του μεταφορέα OCT2, η συγχορήγηση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση φαμπριδίνης με ντολουτεγκραβίρη/ριλιπιδίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>		
Ομεπραζόλη Λανσοπραζόλη Ραβεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της ριλιπιδίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιδίνης. Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιδίνης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ομεπραζόλη/ Ριλιπιδίνη ^{1,2}	Ριλιπιδίνη AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)	
Λανσοπραζόλη Ραβεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη/	Ομεπραζόλη AUC ↓ 14% C _{min} NA C _{max} ↓ 14%	
	Ριλιπιδίνη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των	

Ριλιπιβιρίνη	συγκεντρώσεων της ριλιπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)	
<i>Ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων</i>		
Φαμοτιδίνη Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη/ Ντολουτεγκραβίρη Φαμοτιδίνη/ Ριλιπιβιρίνη^{1,2} 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 12 ώρες πριν από τη ριλιπιβιρίνη Φαμοτιδίνη/ Ριλιπιβιρίνη^{1,2} 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 2 ώρες πριν από τη ριλιπιβιρίνη Φαμοτιδίνη/ Ριλιπιβιρίνη^{1,2} 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 4 ώρες μετά από τη ριλιπιβιρίνη Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη/ Ριλιπιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί) Ριλιπιβιρίνη AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔ Ριλιπιβιρίνη AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH) Ριλιπιβιρίνη AUC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21% Ριλιπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλιπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)	Ο συνδυασμός της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιβιρίνης με ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ που μπορούν να χορηγηθούν μία φορά την ημέρα. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιβιρίνης (τουλάχιστον 4 ώρες μετά ή 12 ώρες πριν)
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Αντιόξινα (π.χ., υδροχλωρικό αλουμίνιο μαγνήσιο και/ή ανθρακικό ασβέστιο)/ Ντολουτεγκραβίρη¹ Αντιόξινα (π.χ., υδροχλωρικό αλουμίνιο μαγνήσιο και/ή ανθρακικό ασβέστιο)/ Ριλιπιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C₂₄ ↓ 74% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα) Ριλιπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλιπιβιρίνης στο πλάσμα	Ο συνδυασμός της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιβιρίνης με αντιόξινα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Τα αντιόξινα θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιβιρίνης (τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά).

	(μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)	
Συμπληρώματα ασβεστίου/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	Ο συνδυασμός της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με συμπληρώματα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες θα πρέπει να συγχωρηγούνται με τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη, μαζί με ένα γεύμα. Αν τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες δεν είναι δυνατό να ληφθούν ταυτόχρονα με τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη, αυτά τα συμπληρώματα θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης (τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά).
Συμπληρώματα σιδήρου/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	
Πολυβιταμίνη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	
Κορτικοστεροειδή		
Πρεδνιζόνη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Πρεδνιζόνη/ ΡΙλπιβιρίνη	ΡΙλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Δεξαμεθαζόνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Η συγχωρήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης. Η συγχωρήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με συστηματική δεξαμεθαζόνη αντενδείκνυται (εκτός από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης) βλ.επε παραγράφο 4.3. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.
Δεξαμεθαζόνη/ ΡΙλπιβιρίνη (συστηματική χορήγηση, εκτός από τη χρήση εφάπαξ δόσης)	ΡΙλπιβιρίνη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένονται δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
Αντιδιαβητικοί παράγοντες		
Μετφορμίνη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹	Μετφορμίνη ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχωρήγησης της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με μετφορμίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης όταν συγχωρηγείται με ντολουτεγκραβίρη, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση της μετφορμίνης (π.επε παραγράφος 4.4).
Μετφορμίνη/ ΡΙλπιβιρίνη ¹	Μετφορμίνη AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Αντιμυκοβακτηριακοί παράγοντες		

Ριφαμπικίνη/ Ντολουτεγκραβίρη¹ Ριφαμπικίνη/ Ριλπιβιρίνη^{1,2}	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_t ↓ 72% (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A) Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 80% C_{min} ↓ 89% C_{max} ↓ 69% (επαγωγή ενζύμων του CYP3A) Ριφαμπικίνη AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔ 25-δεσασκετυλο- ριφαμπικίνη AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης. Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη/ Ντολουτεγκραβίρη¹ Ριφαμπουτίνη/ Ριλπιβιρίνη¹ 300 mg άπαξ ημερησίως² 300 mg άπαξ ημερησίως (+ ριλπιβιρίνη 25 mg άπαξ ημερησίως) 300 mg άπαξ ημερησίως (+ ριλπιβιρίνη 50 mg άπαξ ημερησίως)	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_t ↓ 30% (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A) Ριφαμπουτίνη AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-O-δεσασκετυλο- ριφαμπουτίνη AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31% Ριλπιβιρίνη AUC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%* * σε σύγκριση με τη δόση ριλπιβιρίνης 25 mg άπαξ ημερησίως μόνο	Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A). Όταν η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη συγχορηγείται με ριφαμπουτίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα επιπλέον δισκίο ριλπιβιρίνης 25 mg ημερησίως την ίδια ώρα με τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη, καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης της ριφαμπουτίνης (διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ριλπιβιρίνης για αυτή την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).

	(επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
Ριφαπεντίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A). Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με ριφαπεντίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα	
Ανθελονοσιακοί παράγοντες		
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Ο συνδυασμός της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης στη ριλπιβιρίνη (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A)	
Ατοβακόνη/ Προγουανίλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ατοβακόνη/ Προγουανίλη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί).	
Μακρολιδικά αντιβιοτικά		
Κλαριθρομυκίνη/ Ερυθρομυκίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Όποτε είναι δυνατό, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, π.χ., αζιθρομυκίνη.
Κλαριθρομυκίνη/ Ερυθρομυκίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↑ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένεται αύξηση της έκθεσης στη ριλπιβιρίνη (αναστολή των ενζύμων του CYP3A)	
Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) ¹ και Νορελγεστρομίνη (NGMN) ¹ / Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη ή η ριλπιβιρίνη δεν μετέβαλαν τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της νορελγεστρομίνης (ντολουτεγκραβίρη) ή της νορεθινδρόνης (ριλπιβιρίνη) στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Juluca.
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) ¹ και	Ριλπιβιρίνη↔* EE ↔ AUC ↔	

Νορεθινδρόνη ¹ / Ριλιπιβρίνη	$C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \uparrow 17\%$ Νορεθινδρόνη $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ *με βάση ιστορικά στοιχεία ελέγχου	
<i>Αναλγητικά</i>		
Μεθαδόνη/ Ντολουτεγκραβίρη ¹ Μεθαδόνη/ Ριλιπιβρίνη ¹	Ντολουτεγκραβίρη $\leftrightarrow$ Μεθαδόνη $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 2\%$ $C_{max} \leftrightarrow 0\%$ $C_{tr} \downarrow 1\%$ Ριλιπιβρίνη: AUC: $\leftrightarrow *$ C_{min} : $\leftrightarrow *$ C_{max} : $\leftrightarrow *$ R(-) μεθαδόνη: AUC: $\downarrow 16\%$ C_{min} : $\downarrow 22\%$ C_{max} : $\downarrow 14\%$ *με βάση ιστορικά στοιχεία ελέγχου	Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης κατά την έναρξη συγχορήγησης μεθαδόνης με τη ντολουτεγκραβίρη/ριλιπιβρίνη. Ωστόσο, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς.
Παρακεταμόλη/ Ντολουτεγκραβίρη Παρακεταμόλη/ Ριλιπιβρίνη ^{1,2}	Ντολουτεγκραβίρη $\leftrightarrow$ (Δεν έχει μελετηθεί) Ριλιπιβρίνη AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \uparrow 26\%$ $C_{max} \leftrightarrow$ Παρακεταμόλη AUC $\leftrightarrow$ C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιπηκτικοί παράγοντες</i>		
Ετεξιλικήδαβιγατράνη/ Ντολουτεγκραβίρη Ετεξιλικήδαβιγατράνη/ Ριλιπιβρίνη	Ντολουτεγκραβίρη $\leftrightarrow$ (Δεν έχει μελετηθεί) Ριλιπιβρίνη $\leftrightarrow$ Δεν έχει μελετηθεί. Ετεξιλική δαβιγατράνη $\uparrow$ Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος αύξησης των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα (αναστολή της εντερικής P- gp).	Ο συνδυασμός της ντολουτεγκραβίρης/ριλιπιβρίνης με ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
<i>Αναστολείς HMG CO-A αναγωγάσης</i>		

Ατορβαστατίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ατορβαστατίνη/ Ριλιπιδίνη ^{1,2}	Ριλιπιδίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Ατορβαστατίνη AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
<i>Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5)</i>		
Σιλденаφίλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σιλденаφίλη/ Ριλιπιδίνη ^{1,2}	Ριλιπιδίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Σιλденаφίλη AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη/ Ριλιπιδίνη	Ριλιπιδίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	

¹ Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ντολουτεγκραβίρη και/ή τη ριλιπιδίνη και το φαρμακευτικό προϊόν αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη. Όλες οι άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που παρουσιάζονται βασίζονται σε προβλέψεις.

² Αυτή η μελέτη αλληλεπίδρασης διεξήχθη με δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη για τη ριλιπιδίνη, ώστε να αξιολογηθεί η μέγιστη επίδραση στο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν.

NA = Δεν εφαρμόζεται

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ριλιπιδίνης και των φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT στο ΗΚΓ είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα, καταδείχθηκε ότι οι υπερθεραπευτικές δόσεις ριλιπιδίνης (75 mg άπαξ ημερησίως και 300 mg άπαξ ημερησίως) παρατείνουν το διάστημα QTc στο ΗΚΓ (βλέπε παράγραφο 5.1). Η ντολουτεγκραβίρη/ριλιπιδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν που είναι γνωστό ότι ενέχει κίνδυνο για Torsade de Pointes.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις στη ντολουτεγκραβίρη και στη ριλιπιδίνη κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παραγράφους 5.1, 5.2). Σε μελέτες φάσης 3, χαμηλότερη έκθεση στη ριλιπιδίνη, παρόμοια

με αυτή που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας. Η χρήση του Juluca κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται.

Ένας μεγάλος όγκος δεδομένων για έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1000 εκτεθειμένες εκβάσεις) δεν υποδεικνύει δυσμορφία ή τοξικότητα για το έμβρυο/νεογνό με τη ντολουτεγκραβίρη. Ένας μέτριος όγκος δεδομένων για έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300-1000 εκβάσεων εγκυμοσύνης) δεν υποδεικνύει δυσμορφία ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα με τη ριλπιβιρίνη.

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα (λιγότερες από 300 εκτεθειμένες εκβάσεις) από τη χρήση αυτού του διπλού συνδυασμού κατά την εγκυμοσύνη.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα μιας διπλής θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη + ριλπιβιρίνη δεν έχει μελετηθεί κατά την εγκυμοσύνη.

Δύο μεγάλες μελέτες επιτήρησης της έκβασης των γεννήσεων (περισσότερα από 14.000 αποτελέσματα εγκυμοσύνης) στη Μποτσουάνα (Tsepamo) και Eswatini, και άλλες πηγές, δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για βλάβες του νευρικού σωλήνα μετά από έκθεση σε ντολουτεγκραβίρη.

Η συχνότητα εμφάνισης βλαβών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περίπτωση ανά 1.000 ζωντανές γεννήσεις (0,05-0,1%).

Τα δεδομένα από τη μελέτη Tsepamo δεν δείχνουν σημαντική διαφορά στον επιπολασμό των βλαβών του νευρικού σωλήνα (0,11%) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν ντολουτεγκραβίρη κατά τη σύλληψη (περισσότερες από 9.400 εκθέσεις) σε σύγκριση με εκείνες που έλαβαν αντιρετροϊκά σχήματα που δεν περιείχαν ντολουτεγκραβίρη κατά τη σύλληψη (0,11%), ή σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς HIV (0,07%).

Τα δεδομένα από τη μελέτη Eswatini δείχνουν τον ίδιο επιπολασμό των βλαβών του νευρικού σωλήνα (0,08%) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν ντολουτεγκραβίρη κατά τη σύλληψη (περισσότερες από 4.800 εκθέσεις), όπως και τα βρέφη γυναικών χωρίς HIV (0,08%).

Τα δεδομένα που αναλύθηκαν από το Μητρώο Καταγραφής Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή αγωγή (ΜΚΚΑ) με περισσότερες από 1000 κυήσεις υπό θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη πρώτου τριμήνου και μεταξύ 300-1000 κυήσεων υπό θεραπεία με ριλπιβιρίνη πρώτου τριμήνου δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών γενετήσιων βλαβών ούτε με τη ντολουτεγκραβίρη ούτε με τη ριλπιβιρίνη σε σύγκριση με τη βασική τιμή ή με γυναίκες με HIV. Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ΜΚΚΑ (λιγότερες από 300 εκθέσεις πρώτου τριμήνου) από τη χρήση ντολουτεγκραβίρης + ριλπιβιρίνης σε έγκυες γυναίκες.

Σε μελέτες τοξικότητας στην φάση αναπαραγωγής σε ζώα με τη ντολουτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των βλαβών του νευρικού σωλήνα. Για τη ριλπιβιρίνη μελέτες τοξικότητας στη φάση αναπαραγωγής σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στους ανθρώπους. Σε έγκυες γυναίκες που ζουν με τον HIV, η διάμεση συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στον ομφάλιο λώρο του εμβρύου ήταν περίπου 1,3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη μητρική περιφερική συγκέντρωση στο πλάσμα.

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στα νεογνά.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ριλπιβιρίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η ριλπιβιρίνη απεκκρίνεται στο γάλα. Η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες (έχει δειχθεί διάμεση αναλογία ντολουτεγκραβίρης μητρικού γάλακτος προς μητρικό πλάσμα 0,033). Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης σε νεογέννητα/βρέφη.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης ή της ριλπιβιρίνης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Juluca δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχουν αναφερθεί κόπωση, ζάλη και υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα συστατικά του Juluca. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του Juluca θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Juluca (από κλινικές μελέτες – βλέπε παράγραφο 5.1) ήταν διάρροια (2%) και κεφαλαλγία (2%).

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία σχετίζεται με τη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (από συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών Φάσης IIb και Φάσης III) και παρατηρήθηκε σε έναν μεμονωμένο ασθενή, ήταν αντίδραση υπερευαισθησίας που περιελάμβανε εξάνθημα και σοβαρές επιδράσεις στο ήπαρ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι πηγές πληροφοριών για τη βάση δεδομένων ασφάλειας περιλαμβάνουν 2 πανομοιότυπες, τυχαιοποιημένες, ανοιχτής επισήμανσης μελέτες SWORD-1 και SWORD-2 (βλέπε παράγραφο 5.1), συγκεντρωτικές μελέτες από μεμονωμένα συστατικά και εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τα συστατικά του Juluca από κλινικές μελέτες και από τη μετεγκριτική εμπειρία παρατίθενται στον Πίνακα 2 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$) έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών του Juluca με βάση τις κλινικές μελέτες και τη μετεγκριτική εμπειρία με το Juluca και τα επιμέρους συστατικά του

Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)	Κατηγορία συχνότητας ¹	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	συχνές	μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένη αιμοσφαιρίνη μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων

	μη γνωστής συχνότητας	σιδηροβλαστική αναιμία ²
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	όχι συχνές	υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4)
	μη γνωστής συχνότητας	σύνδρομο ανοσολογικής ανασύστασης
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	πολύ συχνές	αυξημένη ολική χοληστερόλη (σε κατάσταση νηστείας) αυξημένη χοληστερόλη LDL (σε κατάσταση νηστείας)
	συχνές	μειωμένη όρεξη αυξημένα τριγλυκερίδια (σε κατάσταση νηστείας)
Ψυχιατρικές διαταραχές	πολύ συχνές	αϋπνία
	συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα κατάθλιψη διαταραχές του ύπνου καταθλιπτική διάθεση άγχος
	όχι συχνές	αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρα αυτοκτονίας (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας), προσβολή πανικού
	σπάνιες	συντελεσθείσα αυτοκτονία (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου).
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	κεφαλαλγία ζάλη
	συχνές	υπνηλία
Γαστρεντερικές διαταραχές	πολύ συχνές	ναυτία αυξημένη παγκρεατική αμυλάση διάρροια
	συχνές	κοιλιακό άλγος έμετος μετεωρισμός αυξημένη λιπάση κοιλιακή δυσφορία άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα ξηρό στόμα

Ηπατοχολικές διαταραχές	πολύ συχνές	αυξημένες τρανσαμινάσες (αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST))
	συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη
	όχι συχνές	ηπατίτιδα
	σπάνιες	οξεία ηπατική ανεπάρκεια ³
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	εξάνθημα κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	όχι συχνές	αρθραλγία μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	συχνές	κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	συχνές	αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), αυξημένο σωματικό βάρος
¹ Οι συχνότητες αποδόθηκαν με βάση τις μέγιστες συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες SWORD ή σε μελέτες των επιμέρους συστατικών ² Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη σιδηροβλαστική αναιμία με σχήματα που περιέχουν ντολουτεγκραβίρη. Η συμβολή της ντολουτεγκραβίρης σε αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι σαφής. ³ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε κατά τη μετεγκριτική επιτήρηση για τη ντολουτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλα ARV. Η κατηγορία συχνότητας «σπάνιες» εκτιμήθηκε με βάση μετεγκριτικές αναφορές.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Η ντολουτεγκραβίρη ή η ριλπιβιρίνη έχουν συσχετιστεί με αυξήσεις της κρεατινίνης ορού που εμφανίζονται εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας όταν χορηγούνται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας με τη ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη και παρέμειναν σταθερές για 48 εβδομάδες. Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκε μία μέση μεταβολή 9,86 $\mu\text{mol/L}$ (SD 10,4 $\mu\text{mol/L}$) από την τιμή αναφοράς. Οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την αναστολή της ενεργής μεταφοράς και δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Μεταβολικές παράμετροι

Το βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν εντοπιστεί ειδικά συμπτώματα ή σημεία κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας από ντολουτεγκραβίρη ή ριλπιβιρίνη πέρα από αυτά που αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή στις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και του ΗΚΓ (διάστημα QT), κατά περίπτωση. Καθώς η ντολουτεγκραβίρη και η ριλπιβιρίνη συνδέονται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, οι δραστικές ουσίες δεν θεωρείται πιθανό να απομακρυνθούν σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR21

Μηχανισμός δράσης

Η ντολουτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Η ριλπιβιρίνη είναι διαρυλπυριμιδινικός μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV-1. Η δράση της ριλπιβιρίνης διαμεσολαβείται από τη μη ανταγωνιστική αναστολή της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1. Η ριλπιβιρίνη δεν αναστέλλει τις ανθρώπινες κυτταρικές DNA πολυμεράσες α , β και γ .

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η IC₅₀ για τη ντολουτεγκραβίρη ενάντια σε διάφορα εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT-4 κυμαινόνταν από 0,7 έως 2 nM. Παρόμοιες IC₅₀ παρατηρήθηκαν για κλινικά απομονωθέντα στελέχη χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των υποτύπων. Σε μία σειρά 24 απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G και της ομάδας O, η μέση τιμή της IC₅₀ ήταν 0,2 nM (εύρος 0,02-2,14). Η μέση IC₅₀ για 3 απομονωθέντα στελέχη HIV-2 ήταν 0,18 nM (εύρος 0,09-0,61).

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών φυσικού τύπου του HIV-1 σε οξεία μόλυνση T-κυτταρικής σειράς με διάμεση τιμή IC₅₀ για τον HIV-1/ΠΙΒ 0,73 nM (0,27 ng/mL). Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε περιορισμένη *in vitro* δραστηριότητα κατά του HIV-2 με τιμές IC₅₀ που κυμαίνονται από 2.510 έως 10.830 nM.

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε επίσης αντι-ική δράση έναντι ενός ευρέος πάνελ πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (υποτύποι A, B, C, D, F, G, H) με τιμές IC₅₀ που κυμαίνονται από 0,07 έως 1,01 nM και πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών της ομάδας O με τιμές EC₅₀ που κυμαίνονται από 2,88 έως 8,45 nM.

Επίδραση του ανθρώπινου ορού και των πρωτεϊνών ορού

Σε 100% ανθρώπινο ορό, παρατηρήθηκε μέση μεταβολή της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης κατά 75 φορές για τη ντολουτεγκραβίρη, με αποτέλεσμα η προσαρμοσμένη IC₉₀ για την πρωτεΐνη να είναι 0,064 µg/mL.

Παρατηρήθηκε μείωση της αντι-ικικής δράσης της ριλπιβιρίνης με την παρουσία 1 mg/mL α -1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης, 45 mg/mL λευκωματίνης ανθρώπινου ορού και 50% ανθρώπινου ορού όπως καταδεικνύεται από τους διάμεσους ρυθμούς IC₅₀ 1,8, 39,2 και 18,5, αντίστοιχα.

Αντοχή

Αντοχή in vitro

Για τη μελέτη της εξέλιξης της αντοχής *in vitro* χρησιμοποιείται η διαδοχική διέλευση. Για τη ντολουτεγκραβίρη, όταν έγινε χρήση του εργαστηριακού στελέχους HIV-1 ΠΙΒ σε διέλευση διάρκειας 112 ημερών, οι επιλεγμένες μεταλλάξεις εμφανίστηκαν αργά, με υποκαταστάσεις στις θέσεις S153Y και F. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν επιλέχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στις κλινικές μελέτες. Κατά τη χρήση του στελέχους NL432, οι μεταλλάξεις της ιντεγκράσης που επιλέχθηκαν ήταν οι E92Q (μεταβολή αναδίπλωσης [FC] 3) και G193E (FC 3). Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν επιλεχτεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις για τη ντολουτεγκραβίρη).

Σε περαιτέρω πειράματα επιλογής με χρήση κλινικών απομονωθέντων στελεχών υποτύπου B, παρατηρήθηκε η μετάλλαξη R263K και στα πέντε απομονωθέντα στελέχη (από τις 20 εβδομάδες και έπειτα). Για τα απομονωθέντα στελέχη υποτύπων C (n=2) και A/G (n=2) επιλέχθηκαν η αντικατάσταση στο γονίδιο της ιντεγκράσης R263K σε ένα απομονωθέν στέλεχος και η G118R σε δύο απομονωθέντα στελέχη. Στο κλινικό πρόγραμμα Φάσης ΙΙΙ για ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν ART αλλά όχι INI, η R263K αναφέρθηκε σε δύο μεμονωμένους ασθενείς με υποτύπους B και C, ωστόσο χωρίς επιδράσεις στην ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη *in vitro*. Η G118R μειώνει την ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη σε ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις (FC 10), αλλά δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στο πρόγραμμα Φάσης ΙΙΙ.

Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) δεν επηρεάζουν την ευαισθησία *in vitro* της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τους αναστολείς της ιντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται σε αυτές τις πρωτογενείς μεταλλάξεις (εκτός από την περίπτωση των μεταλλάξεων Q148) σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία της ντολουτεγκραβίρης παραμένει σε επίπεδο φυσικού τύπου ή πλησίον αυτού. Στην περίπτωση των ιών με μετάλλαξη Q148, παρατηρείται αυξημένη FC της ντολουτεγκραβίρης καθώς αυξάνεται ο αριθμός των δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) ήταν επίσης σταθερή σε *in vitro* πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε πειράματα διαδοχικής διέλευσης με στέλεχος NL432, ξεκινώντας με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις που υποκρύπτουν N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (FC αμετάβλητη περίπου 1). Αντίθετα, ξεκινώντας με μεταλλαγμένους ιούς που υποκρύπτουν τη μετάλλαξη Q148H (FC 1), παρατηρήθηκαν διάφορες δευτερογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη με επακόλουθη αύξηση του FC σε τιμές >10.

Δεν έχει καθοριστεί κλινικά σημαντικό όριο φαινοτυπικής αντοχής (FC έναντι ιού φυσικού τύπου). Η γονοτυπική αντοχή ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για το αποτέλεσμα.

Τα ανθεκτικά στη ριλπιβιρίνη στελέχη επελέγησαν σε κυτταροκαλλιέργεια αρχίζοντας από φυσικού τύπου HIV-1 διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων καθώς και HIV-1 ανθεκτικό σε NNRTI. Οι συχνότερα παρατηρούμενες υποκαταστάσεις αμινοξέων που προέκυψαν περιελάμβαναν τις εξής: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C και M230I. Θεωρήθηκε ότι υπάρχει αντοχή στη ριλπιβιρίνη όταν η FC στην τιμή EC₅₀ ήταν πάνω από το βιολογικό όριο (BCO) της δοκιμασίας.

Αντοχή in vivo

Κατά τη διάρκεια 48 Εβδομάδων με συγκρίσιμα δεδομένα, δύο άτομα που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη και δύο άτομα που συνέχιζαν την τρέχουσα αντιρετροϊκή τους αγωγή (CAR) παρουσίασαν επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία που οδήγησε σε κριτήρια απόσυρσης (CVW) στις συγκεντρωτικές μελέτες SWORD-1 (201636) και SWORD-2 (201637). Συνολικά έντεκα άτομα που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη πληρούσαν τα CVW έως την Εβδομάδα 148, βλ. Πίνακα 3. Οι

σχετιζόμενες με NNRTI μεταλλάξεις υποκατάστασης E138E/A και M230M/L εντοπίστηκαν σε τρία και δύο άτομα κατά τη στιγμή της απόσυρσης.

Πίνακας 3: Περίληψη της αντοχής ανά κατηγορία φαρμάκων για άτομα με επιβεβαιωμένη ιολογική απόσυρση σε πρώιμες και καθυστερημένες φάσεις αλλαγής της θεραπείας από τις μελέτες SWORD

Θεραπευτικό σχήμα / έκθεση στην θεραπεία (εβδομάδες)*	HIV-1 RNA (c/mL) (χρονικό σημείο)		Μετάλλαξη ανά Κατηγορία Φαρμάκων (FC) ***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Wk24)	466 (Wk24UNS)	G193E	G193E (1.02)	καμία	καμία
DTG+RPV / 47	1,059,771 (Wk36)	1018 (Wk36UNS)	καμία	καμία	καμία	K101K/E (0.75)
DTG+RPV / 21	162 (Wk64)	217 (Wk76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Wk64)	1174 (Wk64UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	καμία	καμία
DTG+RPV / 88	278 (Wk76)	2571 (Wk88)	καμία	καμία	καμία	E138E/A (1.61)
DTG+RPV / 92	147 (Wk88)	289 (Wk88UNS)	ND	καμία	NR	K103N (5.24)
DTG+RPV / 105	280 (Wk88)	225 (Wk100)	none	none	none	none
DTG+RPV / 105	651 (Wk100)	1105 (Wk100UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Wk112)	230 (Wk112UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1.47)	none	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Wk136)	7247 (Wk136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4.14)

* Το τεστ γονοτυπικής αντοχής την στιγμή της ιολογικής αποτυχίας δεν ήταν επιτυχές σε έναν συμμετέχοντα, συνεπώς οι λεπτομέρειες δεν συμπεριλαμβάνονται στον πίνακα.

** Η επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία (CVW) ορίζεται ως συνεχείς μετρήσεις ιικού φορτίου μετά την ημέρα 1 με ≥ 50 αντίγραφα/mL, και μία δεύτερη με >200 αντίγραφα/mL.

*** Στην στιγμή της έναρξης απεικονίζονται μόνο δεδομένα γονοτύπου και όχι φαινοτύπου.

CAR = τρέχουσα θεραπεία DTG+RPV = ντολουτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη
SVW = κριτήρια υποπτευόμενης ιολογικής απόσυρσης; CVW = κριτήρια επιβεβαιούμενης ιολογικής αποτυχίας; BL = αποτελέσματα τεστ γονοτύπου στην ένταξη; VW = αποτελέσματα γονοτύπου επί κριτηρίων CVW; Wk = εβδομάδα; UNS = μη προγραμματισμένη επίσκεψη; "ND" μη πραγματοποίηση του τεστ λόγω μη συλλογής των ολικού αίματος; "καμία" υποδεικνύει μη παρατηρούμενη αντοχή; "NR" υποδεικνύει μη καταγραφή δεδομένων λόγω αποτυχίας εξέτασης ή ακατάλληλου δείγματος.

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών και των NRTI (n=876, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων).

Σε ασθενείς με αποτυχία σε θεραπείες στο παρελθόν αλλά πρωτοθεραπευόμενους με την κατηγορία των ιντεγκρασών (μελέτη SAILING), παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις των αναστολέων της ιντεγκράσης σε 4/354 ασθενείς (περίοδος παρακολούθησης διάρκειας 48 εβδομάδων) που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη το οποίο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα (BR) επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους τέσσερις ασθενείς, δύο εμφάνισαν μία μοναδική αντικατάσταση ιντεγκράσης R263K με μέγιστη FC της τάξεως του 1,93, ένας ασθενής παρουσίασε πολυμορφική αντικατάσταση ιντεγκράσης V151V/I με μέγιστη FC της τάξεως του 0,92, και ένας ασθενής είχε προϋπάρχουσες μεταλλάξεις ιντεγκράσης και θεωρείται ότι είτε είχε λάβει θεραπεία στο παρελθόν με αναστολέα ιντεγκράσης, είτε είχε προσβληθεί από ανθεκτικό σε αναστολέα ιντεγκράσης ιό μέσω μετάδοσης. Η μετάλλαξη R263K είχε επίσης επιλεχτεί *in vitro* (βλέπε ανωτέρω).

Από τις μελέτες της ριλπιβιρίνης Φάσης III, στη συγκεντρωτική ανάλυση της αντοχής την Εβδομάδα 48 που διεξήχθη για ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, υπήρχαν δεδομένα αντοχής για 62 (από σύνολο 72) ιολογικές αποτυχίες στο σκέλος της ριλπιβιρίνης κατά την έναρξη της μελέτης και τη στιγμή της αποτυχίας. Σε αυτή την ανάλυση, οι σχετιζόμενες με αντοχή μεταλλάξεις (RAM) που συνδέονταν με αντοχή σε NNRTI και αναπτύχθηκαν σε τουλάχιστον 2 περιπτώσεις ιολογικής αποτυχίας με ριλπιβιρίνη ήταν: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y και F227C. Στις μελέτες, η παρουσία των μεταλλάξεων V90I και V189I, στην έναρξη, δεν επηρέασε την ανταπόκριση. Η υποκατάσταση E138K εμφανίστηκε συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλπιβιρίνη, συνήθως σε συνδυασμό με την υποκατάσταση M184I. Στην ανάλυση της Εβδομάδας 48, 31 από 62 περιπτώσεις ιολογικής αποτυχίας με ριλπιβιρίνη είχαν ταυτόχρονα NNRTI και NRTI RAM. Δεκαεπτά από αυτούς τους 31 ασθενείς είχαν τον συνδυασμό E138K και M184I. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις ήταν οι ίδιες στις αναλύσεις της Εβδομάδας 48 και της Εβδομάδας 96. Μεταξύ των αναλύσεων της Εβδομάδας 48 και της Εβδομάδας 96, είχαν συμβεί 24 (3,5%) και 14 (2,1%) πρόσθετες ιολογικές αποτυχίες στα σκέλη της ριλπιβιρίνης και της εφαιβιρένζης, αντίστοιχα.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ιός με καθοδηγούμενες ως προς INI σημειακές μεταλλάξεις

Η δράση της ντολουτεγκραβίρης προσδιορίστηκε σε μια ομάδα 60 ανθεκτικών σε INI ιών HIV-1 με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις (28 με μονές υποκαταστάσεις και 32 με 2 ή περισσότερες υποκαταστάσεις). Οι μονές υποκαταστάσεις αντοχής σε INI T66K, I151L και S153Y προκάλεσαν τουλάχιστον διπλάσια μείωση της ευαισθησίας στη ντολουτεγκραβίρη (εύρος: 2,3 φορές έως 3,6 φορές από την τιμή αναφοράς). Οι συνδυασμοί πολλαπλών υποκαταστάσεων T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ή K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 και υποκαταστάσεων στα E138/G140/Q148 προκάλεσαν τουλάχιστον διπλάσια μείωση της ευαισθησίας στη ντολουτεγκραβίρη (εύρος: 2,5 φορές έως 21 φορές από την τιμή αναφοράς).

Ιός με καθοδηγούμενες ως προς NNRTI σημειακές μεταλλάξεις

Σε μια ομάδα 67 ανασυνδυασμένων εργαστηριακών στελεχών HIV-1 με μία σχετιζόμενη με αντοχή σε NNRTI αντικατάσταση αμινοξέος σε θέσεις RT, συμπεριλαμβανομένων των πιο συχνά απαντώμενων K103N και Y181C, η ριλπιβιρίνη επέδειξε αντι-ικική δράση ($FC \leq BCO$) έναντι 64 (96%) από αυτά τα στελέχη. Οι μονές υποκαταστάσεις αμινοξέων που συσχετίστηκαν με απώλεια της ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη ήταν: K101P, Y181I και Y181V. Η αντικατάσταση K103N δεν οδήγησε από μόνη της σε μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη, αλλά ο συνδυασμός K103N και L100I οδήγησε σε μείωση της ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη κατά 7 φορές.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα *in vitro* και *in vivo* στοιχεία, οι ακόλουθες υποκαταστάσεις αμινοξέων, όταν είναι παρούσες στην έναρξη της θεραπείας, είναι πιθανό να επηρεάσουν τη δραστηριότητα της ριλπιβιρίνης: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ή M230L.

Ανασυνδυασμένα κλινικά απομονωμένα στελέχη

Επτακόσια πέντε απομονωθέντα στελέχη ανθεκτικά στη ραλτεγκραβίρη από ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ραλτεγκραβίρη στο παρελθόν αναλύθηκαν ως προς την ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη είχε $FC < 10$ έναντι του 94% των 705 κλινικά απομονωθέντων στελεχών.

Η ριλπιβιρίνη διατήρησε την ευαισθησία ($FC \leq BCO$) έναντι του 62% των 4.786 HIV-1 ανασυνδυασμένων κλινικά απομονωμένων στελεχών που είναι ανθεκτικά στην εφাবιρένζη και/ή τη νεβιραπίνη.

Ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των ιολογικών αποτυχιών την Εβδομάδα 96 για ασθενείς που είχαν αρχικό ιικό φορτίο ≤ 100.000 αντίγραφα/mL και αντοχή στη ριλπιβιρίνη ($n = 5$), οι συμμετέχοντες είχαν διασταυρούμενη αντοχή στην εφাবιρένζη ($n = 3$), την ετραβιρίνη ($n = 4$) και τη νεβιραπίνη ($n = 1$).

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η επίδραση της ριλπιβιρίνης με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως στο διάστημα QTcF αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και με δραστικό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη 400 mg άπαξ ημερησίως) διασταυρούμενη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 60 υγιείς ενήλικες, με 13 μετρήσεις κατά τη διάρκεια 24 ωρών σε σταθερή κατάσταση. Η ριλπιβιρίνη στη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως δεν συσχετίζεται με κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc.

Όταν μελετήθηκαν υπερθεραπευτικές δόσεις 75 mg άπαξ ημερησίως και 300 mg άπαξ ημερησίως της ριλπιβιρίνης σε υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες μέσες χρονικά αντιστοιχισμένες διαφορές (άνωτερο όριο εμπιστοσύνης 95%) στο διάστημα QTcF από το εικονικό φάρμακο κατόπιν διόρθωσης ως προς τις αρχικές τιμές ήταν 10,7 (15,3) και 23,3 (28,4) ms, αντίστοιχα. Η χορήγηση ριλπιβιρίνης 75 mg άπαξ ημερησίως και 300 mg άπαξ ημερησίως σε σταθερή κατάσταση είχε ως αποτέλεσμα μέση C_{max} περίπου 2,6 και 6,7 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερη από τη μέση C_{max} σε σταθερή κατάσταση που παρατηρήθηκε με τη συνιστώμενη δόση ριλπιβιρίνης των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στο διάστημα QTc με τη ντολουτεγκραβίρη, με δόσεις που υπερβαίνουν την κλινική δόση κατά περίπου τρεις φορές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μετάβασης από ένα αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα (που περιέχει 2 NRTI συν έναν INI ή NNRTI ή PI) σε ένα διπλό σχήμα με ντολουτεγκραβίρη 50 mg και ριλπιβιρίνη 25 mg αξιολογήθηκαν σε 2 πανομοιότυπες τυχαιοποιημένες, ανοικτές, πολυκεντρικές, παράλληλων ομάδων μελέτες μη κατωτερότητας διάρκειας 48 εβδομάδων, τις SWORD-1 (201636) και SWORD-2 (201637). Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για ένταξη εφόσον λάμβαναν το πρώτο ή το δεύτερο αντιρετροϊκό τους σχήμα και δεν είχαν ιστορικό ιολογικής αποτυχίας, δεν είχαν πιθανολογούμενη ή γνωστή αντοχή σε οποιοδήποτε αντιρετροϊκό και ήταν σταθερά κατεσταλμένοι ($HIV-1\ RNA < 50$ αντίγραφα/mL) επί τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να συνεχίσουν το CAR ή να μεταβούν σε σχήμα δύο παραγόντων, ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη, χορηγούμενο άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας των μελετών SWORD ήταν το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot για τον πληθυσμό ITT-E).

Στην έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση, τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας, με διάμεση ηλικία ασθενών τα 43 έτη (28%, 50 ετών και άνω, 3%, 65 ετών και άνω), 22% γυναίκες, 20% όχι λευκοί και 77% Κατηγορίας A κατά CDC. Ο διάμεσος αριθμός CD⁺ κυττάρων ήταν περίπου 600 κύτταρα ανά mm³ και το 11% των ασθενών είχαν αριθμό CD4⁺ κυττάρων κάτω από 350 κύτταρα ανά mm³. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, 54%, 26% και 20% των ασθενών λάμβαναν NNRTI, PI ή INI, αντίστοιχα, ως τρίτη κατηγορία θεραπευτικού παράγοντα στην έναρξη πριν από την τυχαιοποίηση.

Η συγκεντρωτική κύρια ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης δεν είναι κατώτερος της CAR, με 95% των ασθενών και στα δύο σκέλη να επιτυγχάνουν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που ήταν HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 με βάση τον αλγόριθμο Snapshot (Πίνακας 4).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και άλλες εκβάσεις (συμπεριλαμβανομένων εκβάσεων με βάση κύριες αρχικές συμμεταβλητές) για τις μελέτες SWORD-1 και SWORD-2 συνδυαστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας την εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot)

	Συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών SWORD-1 και SWORD-2***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	486 (95%)	485 (95%)
Διαφορά της θεραπείας*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Μη ιολογική ανταπόκριση**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Λόγοι</u>		
Τα δεδομένα στο χρονικό περιθώριο δεν είναι <50 αντίγραφα/mL	0	2 (<1%)
Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	2 (<1%)	2 (<1%)
Διακοπή για άλλους λόγους ενώ η τιμή δεν ήταν <50 αντίγραφα/mL	1 (<1%)	1 (<1%)
Αλλαγή στην ART	0	1 (<1%)
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	24 (5%)	20 (4%)
<u>Λόγοι</u>		
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του παράγοντα της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου	17 (3%)	3 (<1%)
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του παράγοντα της μελέτης για άλλους λόγους	7 (1%)	16 (3%)
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0	1 (<1%)
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL με βάση τις αρχικές συμμεταβλητές	n/N (%)	n/N (%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Τρίτη κατηγορία θεραπευτικού παράγοντα στην έναρξη		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Φύλο		
Άνδρας	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Γυναίκα	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Φυλή		
Λευκοί	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Αφροαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλο	91/92 (99%)	105 / 111 (95%)
Ηλικία (έτη)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη και αξιολόγηση με χρήση περιθωρίου μη κατώτερότητας - 8%.		

****** Η μη κατωτερότητα του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης έναντι CAR, στην αναλογία των ασθενών που ταξινομήθηκαν ως μη έχοντες ιολογική ανταπόκριση, καταδείχθηκε με χρήση περιθωρίου μη κατωτερότητας 4%. Προσαρμοσμένη διαφορά (95% CI) -0,6 (-1,7, 0,6).

******* Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης συμφωνούν με εκείνα των μεμονωμένων μελετών, στις οποίες οι διαφορές ως προς τα ποσοστά ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 (με βάση τον αλγόριθμο Snapshot) για το συνδυασμό DTG+RPV έναντι CAR ήταν -0,6 (95% CI: -4,3, 3,0) στη SWORD-1 και 0,2 (95% CI: -3,9, 4,2) στη SWORD-2 με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας -10%.

N = Αριθμός ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας

CAR = τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα, DTG+RPV = ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη,

INI = αναστολέας ιντεγκράσης, NNRTI = μη νουκλεοσιδικός αναστολέας αναστροφής μεταγραφάσης, PI = αναστολέας πρωτεάσης

Την Εβδομάδα 148 στις συγκεντρωτικές αναλύσεις των μελετών SWORD-1 και SWORD-2, το 84% των ατόμων που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη από την έναρξη της μελέτης είχαν HIV-1 RNA πλάσματος <50 αντίγραφα/mL με βάση τον αλγόριθμο Snapshot. Στα άτομα που αρχικά παρέμειναν στην CAR τους και άλλαξαν σε ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη την Εβδομάδα 52, το 90% είχε HIV-1 RNA πλάσματος <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 148 με βάση τον αλγόριθμο Snapshot, το οποίο ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό απόκρισης (89%) που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 100 (παρόμοια διάρκεια έκθεσης) στα άτομα που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη από την έναρξη της μελέτης.

Επιδράσεις στα οστά

Σε μια υπομελέτη DEXA, η μέση οστική πυκνότητα (BMD) αυξήθηκε από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 48 στους ασθενείς που μετέβησαν στο συνδυασμό ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης (1,34% ολικού ισχίου και 1,46% οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης) σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με αντιρετροϊκό σχήμα που περιείχε TDF (0,05% ολικού ισχίου και 0,15% οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης). Δεν μελετήθηκε η όποια ευεργετική επίδραση ως προς το ποσοστό καταγμάτων.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το συνδυασμό ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ριλπιβιρίνη σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα αξιολογήθηκε σε μια κλινική μελέτη 19 εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, καθώς και κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η συνολική έκθεση (AUC) στη ριλπιβιρίνη ως μέρος ενός αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος ήταν περίπου 30% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με τη μεταγεννητική περίοδο (6-12 εβδομάδες). Από τις 12 συμμετέχουσες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, 10 συμμετέχουσες είχαν ιολογική καταστολή στο τέλος της μελέτης, ενώ στις άλλες 2 συμμετέχουσες παρατηρήθηκε αύξηση του ιικού φορτίου κατά τη μεταγεννητική περίοδο στη 1 συμμετέχουσα λόγω πιθανολογούμενης μη βέλτιστης συμμόρφωσης. Δεν παρατηρήθηκε μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί σε κανένα από τα 10 βρέφη που γεννήθηκαν από τις μητέρες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη και για τις οποίες ήταν διαθέσιμη η κατάσταση ως προς τον HIV. Δεν υπήρξαν νέα ευρήματα για την ασφάλεια σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριλπιβιρίνης σε ενήλικες με λοίμωξη από τον HIV-1.

Σε περιορισμένο αριθμό δεδομένων από μικρούς αριθμούς γυναικών που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με βασικό σχήμα, η συνολική έκθεση (AUC) στη ντολουτεγκραβίρη ήταν 37% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης και 29% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης συγκριτικά με τη μεταγεννητική περίοδο (6-12 εβδομάδες). Από τα 29 άτομα που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, καταγράφηκαν 27 άτομα στη λήξη της μελέτης. Δεν εντοπίστηκε μετάδοση από μητέρα σε παιδί. Ενώ 24 βρέφη επιβεβαιώθηκαν ότι δεν έχουν μολυνθεί, 5 ήταν απροσδιόριστα εξαιτίας ελλιπούς εξέτασης, βλέπε παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Juluca σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της λοίμωξης από HIV (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες ως προς την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Juluca είναι βιοϊσοδύναμο με ένα δισκίο ντολουτεγκραβίρης 50 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης 25 mg τα οποία χορηγούνται μαζί με ένα γεύμα.

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με λοίμωξη από HIV. Η PK μεταβλητότητα της ντολουτεγκραβίρης είναι χαμηλή έως μέτρια. Στις μελέτες Φάσης I σε υγιή άτομα, το CVb% μεταξύ των ατόμων για την AUC και τη C_{max} κυμαινόταν από ~20 έως 40% και το C_t από 30 έως 65% σε όλες τις μελέτες. Η PK μεταβλητότητα της ντολουτεγκραβίρης ήταν υψηλότερη στα άτομα με λοίμωξη από HIV από ότι στα υγιή άτομα. Η μεταβλητότητα στο ίδιο άτομο (CVw%) είναι χαμηλότερη από τη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριλπιβιρίνης έχουν αξιολογηθεί σε ενήλικα υγιή άτομα και σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία. Η συστηματική έκθεση στη ριλπιβιρίνη ήταν γενικά χαμηλότερη σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 από ότι στα υγιή άτομα.

Απορρόφηση

Η ντολουτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση με διάμεσο T_{max} 2 έως 3 ώρες μετά τη δόση για τα δισκία. Μετά την από στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται γενικά εντός 4-5 ωρών.

Το Juluca πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα ώστε να επιτευχθεί βέλτιστη απορρόφηση της ριλπιβιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.2). Όταν η λήψη του Juluca γινόταν μαζί με ένα γεύμα, η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης και της ριλπιβιρίνης ήταν αυξημένη. Τα γεύματα μέτριας και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησαν την AUC(0-∞) της ντολουτεγκραβίρης κατά 87% περίπου και τη C_{max} κατά 75% περίπου. Η AUC(0-∞) της ριλπιβιρίνης αυξήθηκε κατά 57% και 72% και η C_{max} κατά 89% και 117%, με γεύματα μέτριας και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η λήψη του Juluca σε κατάσταση νηστείας ή μόνο μαζί με ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες θρεπτικό ρόφημα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να ελαττώσει τη θεραπευτική δράση του Juluca.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης ή της ριλπιβιρίνης δεν έχει καθοριστεί.

Κατανομή

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 17 L έως 20 L σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η δέσμευση της ντολουτεγκραβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης. Τα συνολικά ποσοστά σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο αίμα και το πλάσμα κυμαίνονταν κατά μέσο όρο από 0,441 έως 0,535, υποδεικνύοντας ελάχιστη συσχέτιση της ραδιενέργειας με τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα αυξάνεται με τα χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Σε 13 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σταθερό δοσολογικό σχήμα με ντολουτεγκραβίρη

συν αβακαβίρη/λαμβουδίνη, η συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο CSF ήταν κατά μέσο όρο 18 ng/mL (συγκρίσιμη με τη μη συνδεδεμένη συγκέντρωση στο πλάσμα, και πάνω από την IC₅₀).

Η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύεται στο γυναικείο και στο αντρικό γεννητικό σύστημα. Οι AUC σε τραχηλοκολπικό υγρό, σε ιστό του τραχήλου της μήτρας και σε κολπικό ιστό ήταν το 6-10% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντιστοίχως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Οι AUC στο σπέρμα και στον ιστό του ορθού ήταν το 7% και 17% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντιστοίχως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση.

Η ριλπιβιρίνη δεσμεύεται κατά περίπου 99,7% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro*, κυρίως με τη λευκωματίνη. Η κατανομή της ριλπιβιρίνης σε άλλα σημεία εκτός του πλάσματος (π.χ., εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εκκρίσεις της γεννητικής οδού) δεν έχει αξιολογηθεί σε ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως με γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το πενήντα τρία τοις εκατό της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για τη δημιουργία της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, και αντιπροσωπεύεται κυρίως από γλυκουρονιδικό αιθέρα της ντολουτεγκραβίρης (18,9% της συνολικής δόσης), μεταβολίτη N-απαλκυλίωσης (3,6% της συνολικής δόσης), καθώς και ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξειδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

In vitro πειράματα δείχνουν ότι η ριλπιβιρίνη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό με τη μεσολάβηση του συστήματος CYP3A.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή (IC₅₀>50 μM) των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT)1A1 ή UGT2B7, ή των μεταφορέων Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4. *In vitro*, τη ντολουτεγκραβίρη δεν επηγάγετα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των στοιχείων, τη ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα κύριων ενζύμων ή μεταφορέων (βλέπε παράγραφο 4.5).

In vitro, τη ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των ανθρώπινων OATP 1B1, OATP 1B3 ή OCT 1.

Αποβολή

Η ντολουτεγκραβίρη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 14 ώρες. Η φαινομενική από στόματος κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1L/ώρα σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής τελικής αποβολής της ριλπιβιρίνης είναι περίπου 45 ώρες. Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης ¹⁴C-ριλπιβιρίνης, κατά μέσο όρο το 85% και το 6,1% της ραδιενέργειας μπορεί να ανακτηθεί στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, η αμετάβλητη ριλπιβιρίνη αντιπροσώπευε κατά μέσο όρο το 25% της χορηγηθείσας δόσης. Μόνο ίχνη αμετάβλητης ριλπιβιρίνης (< 1% της δόσης) ανιχνεύθηκαν στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Juluca ή ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης ως μεμονωμένοι παράγοντες δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς λόγω ανεπαρκών δεδομένων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης σε 10 εφήβους (ηλικίας 12 έως <18 ετών και βάρους ≥ 40 kg) με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν έδειξε ότι η από στόματος χορήγηση δόσης ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως οδήγησε σε έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν από στόματος ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως. Η φαρμακοκινητική αξιολογήθηκε σε 11 παιδιά ηλικίας από 6 έως 12 ετών και καταδείχθηκε ότι η δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg και η δόση των 35 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg οδήγησε σε έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε 36 έφηβα άτομα (ηλικίας από 12 έως <18 ετών) με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg άπαξ ημερησίως ήταν συγκρίσιμη με αυτή ενήλικων ατόμων με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg άπαξ ημερησίως. Δεν υπήρξε καμία επίδραση του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς στη μελέτη C213 (33 έως 93 kg), αποτέλεσμα παρεμφερές με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση δεδομένων από ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη ή στη ριλπιβιρίνη. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι πολύ περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για τη ντολουτεγκραβίρη. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ mL/min) σε σύγκριση με αντίστοιχες ομάδες με υγιή άτομα. Η έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη ήταν μειωμένη κατά περίπου 40% στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός βάσει του οποίου πραγματοποιείται η μείωση είναι άγνωστος. Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η νεφρική απέκκριση της ριλπιβιρίνης είναι αμελητέα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς οι συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν λόγω της μεταβολής στην απορρόφηση, την κατανομή και/ή το μεταβολισμό του φαρμάκου εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, ο συνδυασμός της ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης με ισχυρό αναστολέα του CYP3A πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Καθώς η ντολουτεγκραβίρη και η ριλπιβιρίνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν θεωρείται πιθανή η απομάκρυνση σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή διύλιση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ντολουτεγκραβίρη και η ριλπιβιρίνη μεταβολίζονται και αποβάλλονται κυρίως μέσω του ήπατος. Χορηγήθηκε εφάπαξ δόση ντολουτεγκραβίρης των 50 mg σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και σε 8 αντίστοιχα υγιή ενήλικα άτομα. Παρότι η συνολική συκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα ήταν παρόμοια, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,5 έως 2 φορές της έκθεσης στην αδέσμευτη ντολουτεγκραβίρη στα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου.

Σε μια μελέτη της ριλπιβιρίνης που συνέκρινε 8 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) με 8 αντίστοιχους μάρτυρες και 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) με 8 αντίστοιχους μάρτυρες, η έκθεση στη ριλπιβιρίνη μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν

47% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 5% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η έκθεση στη φαρμακολογικά δραστική, αδέσμευτη ριλπιβιρίνη να είναι σημαντικά αυξημένη σε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh). Η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης ή της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί. Ως εκ τούτου, η ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Φύλο

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού από μελέτες με τα επιμέρους συστατικά αποκάλυψαν ότι το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης ή της ριλπιβιρίνης.

Φυλή

Δεν έχουν βρεθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης ή της ριλπιβιρίνης οφειλόμενες στο φύλο.

Συν-λοίμωξη με Ηπατίτιδα B ή C

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι η συν-λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη ή στη ριλπιβιρίνη. Τα άτομα με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα B ή ηπατίτιδα C που έχρηζαν θεραπείας κατά του HCV αποκλείστηκαν από τις μελέτες με το διπλό συνδυασμό ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης.

Κύηση και μεταγεννητική περίοδος

Δεν διατίθενται δεδομένα φαρμακοκινητικής για το συνδυασμό ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περιορισμένο αριθμό δεδομένων από μικρούς αριθμούς γυναικών στη μελέτη IMPAACT P1026 που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{24h} της συνολικής ντολουτεγκραβίρης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 26%, 37% και 51% αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{24h} ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 25%, 29% και 34% αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.6).

Στις γυναίκες που έλαβαν ριλπιβιρίνη στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της συνολικής ριλπιβιρίνης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 21%, 29% και 35%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης, οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 20%, 31% και 42%, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.6).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη ντολουτεγκραβίρη και τη ριλπιβιρίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Ενώ η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα, η ριλπιβιρίνη προκάλεσε αύξηση στα ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα σε ποντίκια που μπορεί να είναι ειδικά για το είδος.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα, έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα.

Η ντολουτεγκραβίρη δεν επηρέασε την γονιμότητα σε άρρενες και θήλειες αρουραίους σε 33 φορές υψηλότερες εκθέσεις από την AUC έκθεση σε κλινική ανθρώπινη δόση 50 mg.

Η από στόματος χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες αρουραίους δεν επέδειξε τοξικότητα για τη μητέρα, αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (38 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση 50 mg, με βάση την AUC).

Η από στόματος χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες κονίκλους δεν επέδειξε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,56 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση 50 mg, με βάση την AUC).

Μελέτες της ριλπιβιρίνης σε αρουραίους και κονίκλους δεν έδειξαν τερατογένεση ούτε προέκυψαν στοιχεία σχετικής τοξικότητας στο έμβρυο ή στο κύημα ή επίδρασης στην αναπαραγωγική λειτουργία σε εκθέσεις 15 και 70 φορές υψηλότερες από την έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση 25 mg άπαξ ημερησίως αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Στεατικό μαγνήσιο

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K29/32)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Μονοϋδρική λακτόζη

Διασταυρούμενη νατρίουχος καρμελλόζη

Ποβιδόνη (K30)

Πολυσορβικό 20

Πυριτιοποιημένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλυψη του δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επένδυση πολυαιθυλενίου που παρέχει προστασία από τη θερμότητα. Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει μία φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό δισκία και ένα αφυγραντικό.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει ένα αφυγραντικό.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Μαΐου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Ιανουαρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

GlaxoWellcome, S.A.
Avda. Extremadura,3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Ισπανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ννατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1282/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

juluca

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ – ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 90 δισκία (3 συσκευασίες των 30)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1282/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

juluca

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΜΕΡΟΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1282/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

juluca

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10.	ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ
11.	ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ViiV Healthcare BV
12.	ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ EU/1/18/1282/001 EU/1/18/1282/002
13.	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ Παρτίδα
14.	ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ
15.	ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ
16.	ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE
17.	ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)
18.	ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Juluca και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Juluca
3. Πώς να πάρετε το Juluca
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Juluca
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Juluca και ποια είναι η χρήση του

Το Juluca είναι ένα φάρμακο που περιέχει δύο δραστικά συστατικά τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV): τη ντολουτεγκραβίρη και τη ριλπιβιρίνη. Η ντολουτεγκραβίρη ανήκει σε μια κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της ιντεγκράσης (INI)* και η ριλπιβιρίνη ανήκει σε μια κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)*.

Το Juluca χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω οι οποίοι λαμβάνουν άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα και των οποίων η HIV-1 λοίμωξη βρίσκεται υπό έλεγχο επί τουλάχιστον 6 μήνες. Το Juluca μπορεί να αντικαταστήσει τα τρέχοντα αντιρετροϊκά φάρμακα που λαμβάνετε.

Το Juluca διατηρεί την ποσότητα του ιού HIV στον οργανισμό σας σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά καθώς βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Juluca

Μην πάρετε το Juluca:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ντολουτεγκραβίρη ή στη ριλπιβιρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην πάρετε το Juluca εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα καθώς μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Juluca:

- φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη), χρησιμοποιείται στη σκλήρυνση κατά πλάκας
- καρβαμαζεπίνη, οξικαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)

- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραβεπραζόλη (φάρμακα για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του στομαχικού έλκους, της καούρας ή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης)
- δεξαμεθαζόνη (ένα κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται σε πολλές παθήσεις όπως η φλεγμονή και οι αλλεργικές αντιδράσεις) όταν λαμβάνεται από το στόμα ή με ένεση, εκτός από τη θεραπεία μίας μόνο δόσης
- προϊόντα που περιέχουν υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum*) (ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη), βαλσαμόχορτο ή σπαθόχορτο

Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω, ρωτήστε το γιατρό σας για εναλλακτικές λύσεις.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Juluca περιέχει ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Πρέπει να γνωρίζετε ποιά είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Juluca.

→**Διαβάστε τις πληροφορίες** «Αλλεργικές αντιδράσεις» στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Ηπατικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή εάν έχετε αυτή τη στιγμή **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατοπάθειά σας πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Επαγρυπνείτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Πρέπει να γνωρίζετε ποιά είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Juluca.

→**Διαβάστε τις πληροφορίες** «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Juluca

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Juluca δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα (βλέπε «Μην πάρετε το Juluca» παραπάνω στην παράγραφο 2).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Juluca ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Juluca μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα στην παρακάτω λίστα:

- μετφορμίνη, για την αντιμετώπιση του **διαβήτη**

- φάρμακα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν απειλητικό για τη ζωή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (*Torsade de Pointes*). Καθώς διάφορα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αυτή την πάθηση, πρέπει να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουροι
- φάρμακα που ονομάζονται **αντιόξινα**, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσου**. **Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- **συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου και πολυβιταμίνες** πρέπει να λαμβάνονται την ίδια στιγμή με το Juluca μαζί με ένα γεύμα. Αν δεν μπορείτε να πάρετε αυτά τα συμπληρώματα την ίδια στιγμή με το Juluca, **μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- φάρμακα τα οποία ονομάζονται ανταγωνιστές των υποδοχέων **H₂** (π.χ., σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη, ρανιτιδίνη) για την αντιμετώπιση στομαχικού ή εντερικού **έλκους** ή **για την ανακούφιση από καούρες που οφείλονται σε παλινδρόμηση οξέων**. **Μην πάρετε αυτά τα φάρμακα** κατά τη διάρκεια των 12 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- οποιαδήποτε φάρμακα για την αντιμετώπιση της **HIV λοίμωξης**
- ριφαμπουτίνη, για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (TB) και άλλων **βακτηριακών λοιμώξεων**. Αν παίρνετε ριφαμπουτίνη, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να σας δώσει μια επιπλέον δόση ριλπιβιρίνης για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της **ελονοσίας**
- κλαριθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη, για την αντιμετώπιση **βακτηριακών λοιμώξεων**
- μεθαδόνη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιούχα
- ετεζιλική δαβιγατράνη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη **θρόμβων στο αίμα**

→ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετα τσεκ-απ.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

→ **Η χρήση του Juluca δεν συνιστάται. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.**

Εάν μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας, ο οποίος θα επανεξετάσει τη θεραπεία σας. Μην διακόπτετε τη λήψη του Juluca χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή στο κύημα.

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Μια μικρή ποσότητα του συστατικού ντολουτεγκραβίρη στο Juluca μπορεί να περάσει στο μητρικό σας γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν το άλλο συστατικό, ριλπιβιρίνη, μπορεί να περάσει στο μητρικό σας γάλα.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει **να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Juluca **μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη, κούραση ή υπνηλία** και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εκτός εάν είσατε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Juluca περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Juluca

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση του Juluca είναι **ένα δισκίο μία φορά την ημέρα**. Το Juluca **πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα**. Το γεύμα είναι σημαντικό για να επιτευχθούν τα σωστά επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό σας. Ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες θρεπτικό ρόφημα δεν υποκαθιστά το γεύμα.
- Μην μασάτε, θρυμματίζετε ή κόβετε το δισκίο για να διασφαλιστεί η λήψη της πλήρους δόσης.

Ριφαμπουτίνη

Η ριφαμπουτίνη, ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, μπορεί να μειώσει την ποσότητα του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνει λιγότερο αποτελεσματικό.

Αν παίρνετε ριφαμπουτίνη, ο γιατρός μπορεί να πρέπει να σας δώσει μια επιπλέον δόση ριλπιβιρίνης. Να παίρνετε το δισκίο της ριλπιβιρίνης την ίδια στιγμή με το δισκίο του Juluca.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη ριφαμπουτίνης μαζί με το Juluca.

Αντιόξινα φάρμακα

Τα αντιόξινα, για την αντιμετώπιση δυσπεψίας και καύσου, μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα οξέα μαζί με το Juluca.

Συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου ή πολυβιταμίνες

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες μπορούν να σταματήσουν την απορρόφηση του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Juluca. Το Juluca πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα.

Αν δεν μπορείτε να πάρετε αυτά τα συμπληρώματα την ίδια στιγμή με το Juluca, μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου, συμπληρωμάτων σιδήρου ή πολυβιταμινών μαζί με το Juluca.

Ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ (π.χ., σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη, ρανιτιδίνη)

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ μπορούν να σταματήσουν την απορρόφηση του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε αυτά τα φάρμακα κατά τη διάρκεια των 12 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη αυτών των φαρμάκων μαζί με το Juluca.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Juluca από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Juluca, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Juluca.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Juluca

Εάν το αντιληφθείτε εντός 12 ωρών από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Juluca, πρέπει να πάρετε το δισκίο το συντομότερο δυνατό. Το δισκίο Juluca πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα. Στη συνέχεια,

πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Εάν το αντιληφθείτε μετά από 12 ώρες, τότε παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση και πάρτε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως.

→ **Μην πάρετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μικρότερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Juluca, πάρτε ένα άλλο δισκίο μαζί με ένα γεύμα. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Juluca, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Juluca χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη αυτού του φαρμάκου για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην διακόψετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους, **επομένως είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Juluca περιέχει ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Αυτή είναι μια μη συχνή (μπορεί να εμφανιστεί σε 1 στα 100 άτομα) αντίδραση σε άτομα που λαμβάνουν ντολουτεγκραβίρη. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- δερματικό εξάνθημα
- υψηλή θερμοκρασία (πυρετός)
- έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
- οίδημα, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- μυαλγίες ή αρθραλγίες

→ **Επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξάγει εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Juluca.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα**:

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- διάρροια
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράσες)
- αύξηση της χοληστερόλης
- αύξηση της παγκρεατικής αμυλάσης (ένα πεπτικό ένζυμο).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα**:

- απώλεια όρεξης
- εξάνθημα
- φαγούρα (κνησμός)
- έμετος

- στομαχικό (κοιλιακό) άλγος ή ενόχληση
- αύξηση σωματικού βάρους
- αέρια (μετεωρισμός)
- υπνηλία
- διαταραχές του ύπνου
- μη φυσιολογικά όνειρα
- έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
- κατάθλιψη (αίσθημα βαθιάς θλίψης και αναξιοτίας)
- καταθλιπτική διάθεση
- άγχος
- ξηρό στόμα.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση του επιπέδου των ενζύμων που παράγονται στους μύες (κρεατινοφωσφοκινάση)
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία εμπλέκονται στην πήξη του αίματος
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- μείωση της αιμοσφαιρίνης
- αύξηση των τριγλυκεριδίων (ένα είδος λιπιδίων)
- αύξηση της λιπάσης (ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη διάσπαση του λίπους)
- αύξηση της χολερυθρίνης (μια εξέταση της ηπατικής λειτουργίας) στο αίμα σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα**:

- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) (βλέπε «αλλεργικές αντιδράσεις» πιο πάνω σε αυτή την παράγραφο)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορές (ιδίως σε ασθενείς οι οποίοι είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας στο παρελθόν)
- κρίση πανικού
- πόνος στις αρθρώσεις
- πόνος στους μύες.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1.000 άτομα**:

- ηπατική ανεπάρκεια (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα στο δέρματος και του λευκού τμήματος των ματιών ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα)
- αυτοκτονία (ιδίως σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας).

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν αντιμετωπίζετε οποιαδήποτε προβλήματα ψυχικής υγείας (βλέπε επίσης άλλα προβλήματα ψυχικής υγείας παραπάνω).

Μη γνωστής συχνότητας

Δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα:

- σημεία ή συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, π.χ., πυρετός, ρίγη, εφιδρώσεις (σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης)
- μια κατάσταση κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν σχηματίζονται σωστά (σιδηροβλαστική αναιμία)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα άτομα που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV μπορεί να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Μπορεί να παρουσιαστούν συμπτώματα λοίμωξης, προκαλούμενα από παλιές, σιωπηρές λοιμώξεις που ενεργοποιούνται ξανά καθώς τις καταπολεμά ο οργανισμός. Στα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνονται **πυρετός** μαζί με ορισμένα από τα ακόλουθα:

- πονοκέφαλος
- στομαχικό άλγος
- δυσκολία στην αναπνοή.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται δυνατότερο, μπορεί επίσης να επιτεθεί σε υγιές ιστό του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (πολύ γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός) ή τρόμος
- υπερδραστικότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος.

Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης του οστού. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινόπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- ενοχλήσεις και πόνος στις αρθρώσεις (κυρίως στο ισχίο, στο γόνατο ή στον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Βάρος, επίδραση στα λιπίδια και τη γλυκόζη του αίματος

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να υπάρξει αύξηση του βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και τον τρόπο ζωής, και μερικές φορές με τα ίδια τα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει αυτές τις αλλαγές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Juluca

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη αυτού του φαρμάκου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Juluca

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ντολουτεγκραβίρη και η ριλπιβιρίνη. Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη (K29/32), νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο, στεατυλοφουμαρικό νάτριο, μονοϋδρική λακτόζη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, ποβιδόνη (K30), πολυσορβικό 20, πυριτιοποιημένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, πολυβινυλική αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172). Βλέπε «Μην πάρετε το Juluca» και «Το Juluca περιέχει λακτόζη» στην παράγραφο 2.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εμφάνιση του Juluca και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Juluca είναι ροζ, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία με χαραγμένο «SV J3T» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε φιάλες με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αφυγραντικό για την ελάττωση της υγρασίας. Μετά το άνοιγμα της φιάλης, διατηρήστε το αφυγραντικό εντός της φιάλης και μην το αφαιρέσετε.

Διατίθενται επίσης πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Burgos
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.