

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Juluca 50 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutedraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutedraviirile, ja rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 52 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosad ovaalsed kaksikkumerad tabletid (ligikaudu 14 x 7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „SV J3T“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Juluca on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel, kellel on praegu kasutatava retroviirusvastase raviga saavutatud viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml), mis on püsinud vähemalt kuus kuud ning varem ei ole esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist ja teadaolevat või kahtlustatavat resistentsust ükskõik millise mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori või integraasi inhibiitori suhtes (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dolutedraviiri/rilpiviriini tohivad välja kirjutada HIV-infektsiooni ravikogemusega arstid.

#### Annustamine

Juluca soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas. Tableti peab sisse võtma söögi ajal (vt lõik 5.2).

Kui on näidustatud ravimi ühe toimeaine kasutamise lõpetamine või annuse kohandamine, on saadaval dolutedraviiri ja rilpiviriini eraldi preparaadid (vt lõik 4.5). Sellisel juhul peab arst tutvuma nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

#### *Vahelejäänud annused*

Kui patsiendil jääb Juluca annus manustamata, tuleb unustatud annus koos toiduga sisse võtta niipea kui võimalik, eeldusel et järgmise annuse manustamiseni on aega üle 12 tunni. Kui järgmise annuse manustamiseni on aega alla 12 tunni, peab patsient jätma unustatud annuse võtmata ning jätkama ravimi manustamist tavalise skeemi järgi.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast dolutedraviiri/rilpiviriini võtmist, tuleb võtta veel üks dolutedraviiri/rilpiviriini tablett koos toiduga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast dolutedraviiri/rilpiviriini võtmist, ei ole enne järgmist ettenähtud annust vaja veel ühte dolutedraviiri/rilpiviriini annust võtta.

### *Eakad*

Juluca kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on saadud piiratud hulgal andmeid. Puuduvad tõendid selle kohta, et eakad patsiendid vajaksid erinevat annust kui nooremad täiskasvanud patsiendid (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tuleb dolutegraviiri/rilpiviriini kasutada ettevaatusega, sest neerufunktsiooni häirete korral võib rilpiviriini plasmakontsentratsioon suurened (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Puuduvad andmed dialüüsi saavate patsientide kohta, kuigi hemodialüüs ega peritoneaaldialüüs ei tohiks dolutegraviiri/rilpiviriini ekspositsiooni mõjutada (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel peab dolutegraviiri/rilpiviriini kasutama ettevaatusega. Puuduvad andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh skoor C) patsientide kohta; seetõttu ei soovitata dolutegraviiri/rilpiviriini nendel patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

Juluca ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

#### Suukaudne

Juluca't peab võtma suu kaudu üks kord ööpäevas söögi ajal (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tablett on soovitatav neelata tervelt koos veega ja seda mitte närida ega purustada.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Manustamine koos järgmiste ravimitega:

- fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin);
- karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin;
- rifampitsiin, rifapentiin;
- prootonpumba inhibiitorid, näiteks omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool;
- süsteemselt manustatav deksametasoon, välja arvatud üheannuselise ravina;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Dolutegraviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioonide teket, millele on iseloomulikud lööve, süsteemsed ilmingud ja mõnikord organite funktsiooni häired, kaasa arvatud rasked maksareaktsioonid. Ülitundlikkusreaktsioonide nähtude või sümptomite (sealhulgas, kuid mitte ainult raskekujuline lööve või lööve, millega kaasneb maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesvalu, villid, suuõõne limaskestast kahjustused, konjunktiviit, näo turse, eosinofiilia, angioödem) ilmnemisel tuleb dolutegraviiri/rilpiviriini kasutamine otsekohe lõpetada. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase ja bilirubiinisaldust. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viivitatakse dolutegraviiri/rilpiviriini ravi lõpetamisega, võib tekkida eluohtlik allergiline reaktsioon.

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide ja kehakaalu puhul on

mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Kardiovaskulaarsed toimed

Rilpiviriini supratherapeutilisi annuseid (75 ja 300 mg üks kord ööpäevas) on seostatud QTc-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammil (EKG) (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Rilpiviriini soovitatav annus 25 mg üks kord ööpäevas ei avalda kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile. Dolutegraviiri/rilpiviriini tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse koos ravimitega, millega kaasneb teadaolev *torsade de pointes*'i risk.

### Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et dolutegraviir/rilpiviriin ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide ja bisfosfonaatide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrgem kehamassiindeks), on haigusjuhtudest teatatud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada, et liigesvalu, -jäikuse või liikumiskõhaste tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole.

### B- või C-hepatiidiga patsiendid

Samaaegse B-hepatiidi infektsiooniga patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad. Arstid peavad tutvuma kehtiva ravijuhendiga, et saada teavet HIV-infektsiooni ravi kohta B-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel. Samaaegse C-hepatiidi infektsiooniga patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal. Maksanäitajate tõusu (1. raskusaste) täheldati suurema esinemissagedusega dolutegraviiri ja rilpiviriiniga ravitud patsientidel, kellel esines C-hepatiidi koinfektsioon, võrreldes ilma koinfektsioonita patsientidega. Samaaegse B- ja/või C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni.

### Koostoimed teiste ravimitega

Dolutegraviiri/rilpiviriini ei tohi manustada koos teiste HIV raviks mõeldud retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 4.5).

Juluca't ei tohi manustada koos ühegi teise dolutegraviiri või rilpiviriini sisaldava ravimiga, välja arvatud koosmanustamisel rifabutiiniga (vt lõik 4.5).

### *H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid*

Dolutegraviiri/rilpiviriini ei tohi manustada samaaegselt H<sub>2</sub>-retseptori antagonistidega. Neid ravimeid on soovitatav manustada 12 tundi enne või 4 tundi pärast dolutegraviiri/rilpiviriini manustamist (vt lõik 4.5).

### *Antatsiidid*

Dolutegraviiri/rilpiviriini ei tohi manustada samaaegselt antatsiididega. Neid ravimeid on soovitatav manustada 6 tundi enne või 4 tundi pärast dolutegraviiri/rilpiviriini manustamist (vt lõik 4.5).

### *Toidulisandid ja multivitamiinid*

Kaltsiumi- või rauapreparaate või multivitamiine tuleb manustada samaaegselt dolutegraviiri/rilpiviriiniga söögi ajal. Kui kaltsiumi- või rauapreparaate või multivitamiine ei saa manustada samaaegselt dolutegraviiri/rilpiviriiniga, on neid soovitatav manustada 6 tundi enne või 4 tundi pärast dolutegraviiri/rilpiviriini manustamist (vt lõik 4.5).

### *Metformiin*

Dolutedraviiri toimel suurenes metformiini kontsentratsioon. Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse ja lõpetatakse dolutedraviiri/rilpiviriini samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll (vt lõik 4.5). Metformiin eritub neerude kaudu ja seetõttu on samaaegse dolutedraviiri/rilpiviriini ravi ajal tähtis jälgida neerufunktsiooni. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib mõõduka neerukahjustusega patsientidel (IIIa staadium, kreatiniini kliirens [CrCl] 45...59 ml/min) suurenda laktatsidoosi tekkeoht ning soovitatav on ettevaatlik lähenemine. Kindlasti tuleks kaaluda metformiini annuse vähendamist.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsiseid kliinilisi seisundeid või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimestel nädalatel või kuudel pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

### Abiained

Juluca sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, täielik laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Juluca't kasutatakse kui kompleksset HIV-1 infektsiooni raviskeemi ja seda ei tohi manustada koos teiste HIV raviks mõeldud retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu ei ole esitatud andmeid koostoimete kohta teiste retroviirusvastaste ravimitega. Juluca sisaldab dolutedraviiri ja rilpiviriini, seetõttu võivad kõik nimetatud toimeainete puhul tuvastatud koostoimed tekkida ka Juluca puhul. Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Teiste ravimite toime dolutedraviiri ja rilpiviriini farmakokineetikale

Dolutedraviiri eliminatsioon toimub peamiselt uridiindifosfaatglükuronosüültransferaas (UGT)1A1 vahendusel toimuva metabolismi kaudu. Dolutedraviir on ka UGT1A3, UGT1A9, tsütokroom P450 (CYP)3A4, P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat; seetõttu võivad neid ensüüme indutseerivad ravimid põhjustada dolutedraviiri plasmakontsentratsiooni ja seeläbi terapeutilise toime vähenemist (vt tabel 1). Dolutedraviiri/rilpiviriini manustamisel koos teiste nimetatud ensüüme inhibeerivate ravimitega võib dolutedraviiri plasmakontsentratsioon suurenda (vt tabel 1).

Teatud happesust vähendavate ravimite toimel väheneb dolutedraviiri imendumine (vt tabel 1).

Rilpiviriin metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu. CYP3A-d indutseerivad või inhibeerivad ravimid võivad seega mõjutada rilpiviriini kliirensit (vt lõik 5.2). Dolutedraviiri/rilpiviriini manustamine koos CYP3A-d indutseerivate ravimitega võib viia rilpiviriini plasmakontsentratsiooni ja seeläbi dolutedraviiri/rilpiviriini terapeutilise toime vähenemiseni (vt tabel 1). Dolutedraviiri/rilpiviriini manustamine koos CYP3A-d inhibeerivate ravimitega võib viia rilpiviriini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni (vt tabel 1). Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tohib dolutedraviiri/rilpiviriini kombinatsioonis tugeva CYP3A inhibiitoriga kasutada ainult juhul, kui sellest saadav kasu on suurem kui riskid (vt lõik 4.2).

Dolutegraviiri/rilpiviriini manustamisel koos ravimitega, mis tõstavad mao pH taset, võib rilpiviriini plasmakontsentratsioon ja seeläbi dolutegraviiri/rilpiviriini terapeutiline toime väheneda.

### Dolutegraviiri ja rilpiviriini toime teiste ravimite farmakokineetikale

*In vivo* ja/või *in vitro* andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet ükskõik milliste põhiliste ensüümide või transporterite (nt CYP3A4, CYP2C9 ja P-gp) substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (lisateave vt lõik 5.2).

*In vitro* inhibeeris dolutegraviir renaalset orgaanilist katioontransporterit 2 (OCT2) ning transporterit MATE1 (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*). *In vivo* täheldati patsientidel kreatiniini kliirensi vähenemist 10...14% võrra (sekretoorne fraktsioon sõltub OCT2 ja MATE-1 transpordist). *In vivo* võib dolutegraviiri toimel suureneda nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OCT2-st ja/või MATE-1-st (nt fampridiin [tuntud ka kui dalfampridiin], metformiin) (vt tabel 1 ning lõigud 4.3 ja 4.4).

*In vitro* inhibeeris dolutegraviir renaalseid sissevoolutransportereid, orgaanilisi anioontransportereid (OAT1 ja OAT3). OAT substraadi tenofoviiri *in vivo* farmakokineetikale avaldatava toime puudumise alusel ei ole OAT1 *in vivo* inhibeerimine tõenäoline. OAT3 inhibeerimist ei ole *in vivo* uuritud. Dolutegraviiri toimel võib suureneda nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OAT3-st.

Rilpiviriinil annuses 25 mg üks kord ööpäevas ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet CYP ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimite ekspositsioonile.

Rilpiviriin inhibeerib *in vitro* P-gp-d ( $IC_{50}$  on 9,2  $\mu$ M). Kliinilises uuringus ei olnud rilpiviriinil olulist toimet digoksiini farmakokineetikale. Siiski ei saa täielikult välistada, et rilpiviriin võib põhjustada nende ravimite ekspositsiooni suurenemist, mida transpordib P-gp ja mis on tundlikumad soole P-gp inhibeerimise suhtes, nt dabigatraaneteksilaat.

Rilpiviriin on transporteri MATE-2K *in vitro* inhibiitor ( $IC_{50} < 2,7$  nM). Selle leiu kliiniline tähendus on praegu teadmata.

### Koostoimete tabel

Tabelis 1 on toodud tuvastatud ja teoreetilised koostoimed dolutegraviiri, rilpiviriini ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel.

(tõus on tähistatud kui „↑“, langus kui „↓“, muutumatu kui „↔“, kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kui „AUC“, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui „C<sub>max</sub>“, minimaalne täheldatud kontsentratsioon kui „C<sub>min</sub>“, kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus kui „C<sub>τ</sub>“).

**Tabel 1: Ravimite koostoimed**

Ravimpreparaadid terapeutilise rühma järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Viirusvastased toimeained</b>		
Tenofoviirdisoproksiil / dolutegraviir <sup>1</sup>	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Tenofoviirdisoproksiil / rilpiviriin <sup>1,2</sup>	Tenofoviir ↔ Rilpiviriin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
	Tenofoviir AUC ↑ 23% C <sub>min</sub> ↑ 24% C <sub>max</sub> ↑ 19%	
Tenofoviiralafenamiid / dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Tenofoviiralafenamiid / rilpiviriin <sup>1</sup>	Rilpiviriin ↔	
Lamivudiin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Lamivudiin/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↔ (ei ole uuritud)	
Entekaviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Entekaviir/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↔ (ei ole uuritud)	
Daklatasviir/ dolutegraviir <sup>1</sup>	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	Daklatasviir ↔	
Daklatasviir/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↔	
Simepreviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Simepreviir/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 25% C <sub>max</sub> ↔	
	Simepreviir ↔	

	<p>AUC ↔  <math>C_{min}</math> ↔  <math>C_{max}</math> ↑ 10%</p>	
<p>Sofosbuviiir /  dolutegraviir<sup>1</sup></p> <p>Sofosbuviiir /  rilpiviriin</p>	<p>Dolutegraviir ↔  (ei ole uuritud)</p> <p>Rilpiviriin ↔  AUC ↔  <math>C_{min}</math> ↔  <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Sofosbuviiir ↔  AUC ↔  <math>C_{max}</math> ↑ 21%</p> <p>Sofosbuviiiri metaboliit  GS-331007 ↔  AUC ↔  <math>C_{max}</math> ↔</p>	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<p>Ledipasviir/  sofosbuviiir /  dolutegraviir<sup>1</sup></p> <p>Ledipasviir/  sofosbuviiir /  rilpiviriin</p>	<p>Dolutegraviir ↔  (ei ole uuritud)</p> <p>Rilpiviriin ↔  AUC ↓ 5%  <math>C_{min}</math> ↓ 7%  <math>C_{max}</math> ↓ 3%</p> <p>Ledipasviir ↔  AUC ↑ 2%  <math>C_{min}</math> ↑ 2%  <math>C_{max}</math> ↑ 1%</p> <p>Sofosbuviiir ↔  AUC ↑ 5%  <math>C_{max}</math> ↓ 4%</p> <p>Sofosbuviiiri metaboliit  GS-331007 ↔  AUC ↑ 8%  <math>C_{min}</math> ↑ 10%  <math>C_{max}</math> ↑ 8%</p>	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<p>Sofosbuviiir/  velpatasviir/  dolutegraviir<sup>1</sup></p> <p>Sofosbuviiir/  velpatasviir/  rilpiviriin</p>	<p>Dolutegraviir ↔  (ei ole uuritud)</p> <p>Rilpiviriin ↔  AUC ↔  <math>C_{min}</math> ↔  <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Sofosbuviiir ↔  AUC ↔  <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Sofosbuviiiri metaboliit  GS-331007 ↔  AUC ↔  <math>C_{min}</math> ↔  <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Velpatasviir ↔  AUC ↔</p>	Annuse kohandamine ei ole vajalik.



	$C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$	
Ribaviriin/ dolutegraviir	Dolutegraviir $\leftrightarrow$ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ribaviriin/ rilpiviriin	Rilpiviriin $\leftrightarrow$ (ei ole uuritud)	
<b>Muud toimeained</b>		
<i>Antiarütmikumid</i>		
Digoksiin/ dolutegraviir	Dolutegraviir $\leftrightarrow$ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Digoksiin/ rilpiviriin <sup>1</sup>	Rilpiviriin $\leftrightarrow$  Digoksiin AUC $\leftrightarrow$ $C_{min}$ NA $C_{max} \leftrightarrow$	
<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin/ dolutegraviir <sup>1</sup>	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 49% $C_{max}$ ↓ 33% $C\tau$ ↓ 73%	Metabolismi indutseerijate toimel võib oluliselt väheneda doluteraviiri/rilpiviriini plasmakontsentratsioon, mille tulemuseks on terapeutilise toime kadumine. Dolutegraviiri/rilpiviriini manustamine koos nende metabolismi indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist langust (CYP3A ensüümide indutseerimine).	
Okskarbamepiin, fenütoiin, fenobarbitaal/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ Ei ole uuritud. UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata ekspositsiooni sarnast langust nagu karbamasepiini puhul.	Metabolismi indutseerijate toimel võib oluliselt väheneda doluteraviiri/rilpiviriini plasmakontsentratsioon, mille tulemuseks on terapeutilise toime kadumine. Dolutegraviiri/rilpiviriini manustamine koos nende metabolismi indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Okskarbamepiin, fenütoiin, fenobarbitaal/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist langust (CYP3A ensüümide indutseerimine).	
<i>Asooli tüüpi seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool/ dolutegraviir	Dolutegraviir $\leftrightarrow$ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ketokonasool/ rilpiviriin <sup>1,2</sup>	Rilpiviriin AUC ↑ 49% $C_{min}$ ↑ 76% $C_{max}$ ↑ 30% (CYP3A ensüümide inhibeerimine).	

	<p>Ketokonasool  AUC ↓ 24%  C<sub>min</sub> ↓ 66%  C<sub>max</sub> ↔  (CYP3A indutseerimine uuringus kasutatud suure rilpiviriini annuse tõttu).</p>	
<p>Flukonasool, itrakonasool, isavukonasool, posakonasool, vorikonasool/ dolutegraviir</p> <p>Flukonasool, itrakonasool, isavukonasool, posakonasool, vorikonasool/ rilpiviriin</p>	<p>Dolutegraviir ↔  (ei ole uuritud)</p> <p>Rilpiviriin ↑  Ei ole uuritud. Võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni suurenemist (CYP3A ensüümide inhibeerimine).</p>	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Taimsed preparaadid</i>		
<p>Liht-naistepuna/ dolutegraviir</p> <p>Liht-naistepuna/ rilpiviriin</p>	<p>Dolutegraviir ↓  Ei ole uuritud. UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata ekspositsiooni sarnast langust nagu karbamasepiini puhul.</p> <p>Rilpiviriin ↓  Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist langust (CYP3A ensüümide indutseerimine).</p>	<p>Koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. Selle tagajärjel võib dolutegraviiri/rilpiviriini terapeutiline toime kaduda.</p> <p>Dolutegraviiri/rilpiviriini ja liht-naistepuna koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
<p>Fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin)/ dolutegraviir</p>	<p>Fampridiin ↑</p>	<p>Dolutegraviiri samaaegne manustamine võib põhjustada krampe OCT2 transporteri inhibeerimisest tingitud fampridiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu; koosmanustamist ei ole uuritud. Fampridiini ja dolutegraviiri/rilpiviriini koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
<p>Omeprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool, esomeprasool/ dolutegraviir</p> <p>Omeprasool/ rilpiviriin<sup>1,2</sup></p>	<p>Dolutegraviir ↔  (ei ole uuritud)</p> <p>Rilpiviriin  AUC ↓ 40%  C<sub>min</sub> ↓ 33%</p>	<p>Koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. Selle tagajärjel võib dolutegraviiri/rilpiviriini terapeutiline toime kaduda.</p> <p>Dolutegraviiri/rilpiviriini ja ja prootonpumba inhibiitorite koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>

Lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool, esomeprasool/ rilpiviriin	<p><math>C_{max}</math> ↓ 40% (imendumise vähenemine mao pH taseme tõusu tõttu).</p> <p>Omeprasool AUC ↓ 14% <math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↓ 14%</p> <p>Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist langust (imendumise vähenemine mao pH taseme tõusu tõttu).</p>	
<i>H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistid</i>		
Famotidiin, tsimetidiin, nisatidiin, ranitidiin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Dolutegraviiri/rilpiviriini kasutamisel kombinatsioonis H <sub>2</sub> -retseptorite antagonistidega peab olema eriti ettevaatlik. Kasutada tohib ainult selliseid H <sub>2</sub> -retseptorite antagonistide, mida manustatakse üks kord ööpäevas.
Famotidiin/ rilpiviriin <sup>1,2</sup> 40 mg üksikannus, manustatuna 12 tundi enne rilpiviriini	Rilpiviriin AUC ↓ 9% $C_{min}$ NA $C_{max}$ ↔	H <sub>2</sub> -retseptorite antagonistide tuleb manustada teatud ajalise vahega (vähemalt 4 tundi pärast või 12 tundi enne dolutegraviiri/rilpiviriini manustamist).
Famotidiin/ rilpiviriin <sup>1,2</sup> 40 mg üksikannus, manustatuna 2 tundi enne rilpiviriini	Rilpiviriin AUC ↓ 76% $C_{min}$ NA $C_{max}$ ↓ 85% (imendumise vähenemine mao pH taseme tõusu tõttu).	
Famotidiin/ rilpiviriin <sup>1,2</sup> 40 mg üksikannus, manustatuna 4 tundi pärast rilpiviriini	Rilpiviriin AUC ↑ 13% $C_{min}$ NA $C_{max}$ ↑ 21%	
Tsimetidiin, nisatidiin, ranitidiin / rilpiviriin	Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist langust (imendumise vähenemine mao pH taseme tõusu tõttu).	
<i>Antatsiidid ja toidulisandid</i>		
Antatsiidid (nt alumiinium-, magneesiumhüdrosiid ja/või kaltsiumkarbonaat)/	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 74% $C_{max}$ ↓ 72% $C_{24}$ ↓ 74% (kompleksi seondumine)	Dolutegraviiri/rilpiviriini kasutamisel kombinatsioonis antatsiididega peab olema eriti ettevaatlik. Antatsiide tuleb manustada teatud ajalise vahega (vähemalt 6 tundi enne või 4 tundi pärast dolutegraviiri/rilpiviriini manustamist).

dolitegraviir <sup>1</sup>  Antatsiidid (nt alumiinium-, magneesiumhüdrosiid ja/või kaltsiumkarbonaat)/ rilpiviriin	polüvalentseteioonidega).  Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist langust (imendumise vähenemine mao pH taseme tõusu tõttu).	
Kaltsiumipreparaadid/ dolitegraviir <sup>1</sup>	Dolitegraviir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega).	Dolitegraviiri/rilpiviriini ja toidulisandite kooskasutamisel peab olema eriti ettevaatlik. Kaltsiumipreparaate, rauapreparaate või multivitamiine tuleb manustada samaaegselt dolitegraviiri/rilpiviriiniga söögi ajal.
Rauapreparaadid/ dolitegraviir <sup>1</sup>	Dolitegraviir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega).	Kui kaltsiumipreparaate, rauapreparaate või multivitamiine ei saa manustada samaaegselt dolitegraviiri/rilpiviriiniga, tuleb neid manustada teatud ajalise vahega (vähemalt 6 tundi enne või 4 tundi pärast dolitegraviiri/rilpiviriini manustamist).
Multivitamiinid/ dolitegraviir <sup>1</sup>	Dolitegraviir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega).	
<i>Kortikosteroidid</i>		
Prednisoon/ dolitegraviir <sup>1</sup>	Dolitegraviir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Prednisoon/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↔ (ei ole uuritud)	
Deksametasoon/ dolitegraviir	Dolitegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Koosmanustamisel võib oluliselt väheneda rilpiviriini plasmakontsentratsioon. Selle tagajärjel võib kaduda dolitegraviiri/rilpiviriini terapeutiline toime. Dolitegraviiri/rilpiviriini kasutamine koos süsteemselt manustatava deksametasooniga on vastunäidustatud (välja arvatud üksikannusena), vt lõik 4.3. Kaaluda tuleb alternatiivsete ravimite kasutamist, eriti pikaajalise ravi puhul.
Deksametasoon/ rilpiviriin (süsteemne ravi, välja arvatud üheannuseline ravi)	Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni annusest sõltuvat vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine).	

<i>Diabeediravimid</i>		
Metformiin/ dolutegraviir <sup>1</sup>	Metformiin ↑ AUC ↑ 79% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑ 66%	Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse dolutegraviiri/rilpiviriini samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb dolutegraviiri samaaegsel manustamisel kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest metformiini kontsentratsiooni suurenemise tõttu on neil patsientidel suurenenud laktatsidoosi tekkeoht (vt lõik 4.4).
Metformiin/ rilpiviriin <sup>1</sup>	Metformiin AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Antimükobakteriaalsed ravimid</i>		
Rifampitsiin/ dolutegraviir <sup>1</sup>	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>t</sub> ↓ 72% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine).	Koosmanustamisel võib oluliselt väheneda rilpiviriini plasmakontsentratsioon. Selle tagajärjel võib kaduda dolutegraviiri/rilpiviriini terapeutiline toime. Dolutegraviiri/rilpiviriini ja rifampitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifampitsiin/ rilpiviriin <sup>1,2</sup>	Rilpiviriin AUC ↓ 80% C <sub>min</sub> ↓ 89% C <sub>max</sub> ↓ 69% (CYP3A ensüümide indutseerimine).	
	Rifampitsiin AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔ 25-desatsetüül-rifampitsiin AUC ↓ 9% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Rifabutiin/ dolutegraviir <sup>1</sup>	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>t</sub> ↓ 30% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine).	Koosmanustamine põhjustab suure tõenäosusega rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine). Kui Juluca't manustatakse koos rifabutiiniga, tuleb ööpäevas lisaks manustada rilpiviriini 25 mg tablett samaaegselt Juluca'ga kogu rifabutiini samaaegse kasutamise vältel (selleks annuse kohandamiseks on saadaval rilpiviriini eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
Rifabutiin/ rilpiviriin <sup>1</sup> 300 mg üks kord ööpäevas <sup>2</sup>	Rifabutiin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔ 25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
300 mg üks kord ööpäevas (+ 25 mg üks kord ööpäevas rilpiviriini)	Rilpiviriin AUC ↓ 42% C <sub>min</sub> ↓ 48% C <sub>max</sub> ↓ 31%	

300 mg üks kord ööpäevas (+ 50 mg üks kord ööpäevas rilpiviriini)	Rilpiviriin AUC ↑ 16%* C <sub>min</sub> ↔* C <sub>max</sub> ↑ 43%*  * võrreldes ainult 25 mg rilpiviriiniga üks kord ööpäevas  (CYP3A ensüümide indutseerimine).	
Rifapentiin/ dolutegraviir  Rifapentiin/ rilpiviriin	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud)  Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist.	Koosmanustamisel võib oluliselt väheneda rilpiviriini plasmakontsentratsioon. Selle tagajärjel võib kaduda dolutegraviiri/rilpiviriini terapeutiline toime (CYP3A ensüümide induitseerimine). Dolutegraviiri/rilpiviriini ja rifapentiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Malaariavastased ravimid</i>		
Artemeeter/ lumefantriin/ dolutegraviir  Artemeeter/ lumefantriin/ rilpiviriin	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)  Rilpiviriin ↓ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini ekspositsiooni vähenemist (CYP3A ensüümide indutseerimine).	Dolutegraviiri/rilpiviriini ja artemeetri/lumefantriini kooskasutamisel peab olema ettevaatlik.
Atovakvooon/ proguanil/ dolutegraviir  Atovakvooon/ proguanil/ rilpiviriin	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)  Rilpiviriin ↔ (ei ole uuritud).	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Makroliidantibiootikumid</i>		
Klaritromütsiin, erütromütsiin, /dolutegraviir  Klaritromütsiin, erütromütsiin, /rilpiviriin	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)  Rilpiviriin ↑ Ei ole uuritud. Oodata on rilpiviriini ekspositsiooni suurenemist (CYP3A ensüümide inhibeerimine).	Võimalusel tuleks kaaluda teiste ravimite, näiteks asitromütsiini kasutamist.
<i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>		
Etüüülöstradiool (EE) <sup>1</sup> ja norelgestromiini (NGMN) <sup>1</sup> / dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  NGMN ↔	Dolutegraviiri või rilpiviriini toimel ei muutunud kliiniliselt olulisel määral etüüülöstradiooli ja norelgestromiini (dolutegraviir) või noretindrooni (rilpiviriin) plasmakontsentratsioonid. Koos Juluca'ga manustamisel ei ole vaja suukaudsete kontratseptiivide annust kohandada.

<p>Etünüülostradiool (EE)<sup>1</sup> ja noretindroon<sup>1</sup>/rilpiviriin</p>	<p>AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11%</p> <p>Rilpiviriin ↔* EE ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↑ 17%</p> <p>Noretindroon ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>*põhineb varasematel kontrollandmetel.</p>	
<p><i>Vahuvaigistid</i></p>		
<p>Metadoon/ dolutegraviir<sup>1</sup></p> <p>Metadoon / rilpiviriin<sup>1</sup></p>	<p>Dolutegraviir ↔ Metadoon ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↔ 0% C<sub>t</sub> ↓ 1%</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔* C<sub>min</sub>: ↔* C<sub>max</sub>: ↔*</p> <p>R(-) metadoon: AUC: ↓ 16% C<sub>min</sub>: ↓ 22% C<sub>max</sub>: ↓ 14%</p> <p>*põhineb varasematel kontrollandmetel.</p>	<p>Kui alustatakse metadooni samaaegset manustamist koos dolutegraviiri/rilpiviriiniga, ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuid soovitatav on kliiniline jälgimine, sest mõnedel patsientidel võib olla vaja metadooni säilitusravi kohandada.</p>
<p>Paratsetamool/ dolutegraviir</p> <p>Paratsetamool / rilpiviriin<sup>1,2</sup></p>	<p>Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)</p> <p>Rilpiviriin AUC ↔ C<sub>min</sub> ↑ 26% C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Paratsetamool AUC ↔ C<sub>min</sub> NA C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>
<p><i>Antikoagulandid</i></p>		
<p>Dabigatraaneteksilaat/ dolutegraviir</p> <p>Dabigatraaneteksilaat/ rilpiviriin</p>	<p>Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)</p> <p>Rilpiviriin ↔ Ei ole uuritud. Dabigatraaneteksilaat ↑ Ei saa välistada</p>	<p>Dolutegraviiri/rilpiviriini ja dabigatraaneteksilaadi kooskasutamisel peab olema ettevaatlik.</p>

	dabigatraaneteksilaadi plasmakontsentratsiooni suurenemise riski (soole P-gp inhibeerimine).	
<i>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid</i>		
Atorvastatiin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Atorvastatiin/ rilpiviriin <sup>1,2</sup>	Rilpiviriin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↓ 9%  Atorvastatiin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↓ 15% C <sub>max</sub> ↑ 35%	
<i>5. tüüpi fosfodiesteriini (PDE-5) inhibiitorid</i>		
Sildenafil / dolutegraviir	Dolutegraviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Sildenafil/ rilpiviriin <sup>1,2</sup>	Rilpiviriin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Sildenafil AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Vardenafiil, tadalafiil/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ (ei ole uuritud)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Vardenafiil, tadalafiil/ rilpiviriin	Rilpiviriin ↔ (ei ole uuritud)	

<sup>1</sup> Koostoimet dolutegraviiri ja/või rilpiviriini ja ravimi vahel hinnati kliinilises uuringus. Kõik muud esitatud ravimite koostoimed on prognoositud.

<sup>2</sup> Selles koostoimeuuringus on kasutatud rilpiviriini soovitatust suuremat annust, hinnates maksimaalset toimet samaaegselt manustatavale ravimile.

NA = ei kohaldata

#### Ravimid, mis põhjustavad QT-intervalli pikenemist

Andmeid võimalike farmakodünaamiliste koostoimete kohta rilpiviriini ja EKG-l QTc-intervalli pikenemist põhjustavate ravimite vahel on piiratud hulgal. Tervete isikutega läbi viidud uuringus on näidatud, et rilpiviriini supratherapeutilised annused (75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas) põhjustavad EKG-l QTc-intervalli pikenemist (vt lõik 5.1). Dolutegraviiri/rilpiviriini tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse koos ravimitega, millega kaasneb teadaolev *torsade de pointes*'i risk.



## 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada dolutegraviiri (Juluca koostisosa, vt allpool) kasutamisega seotud neuraalorü defektide võimaliku riski, kaasa arvatud efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas.

Kui naine kavatab rasestuda, tuleb patsiendiga arutada Juluca'ga ravi jätkamisest saadavat kasu ja sellega seotud riske.

### Rasedus

Raseduse ajal on täheldatud dolutegraviiri ja rilpiviriini madalamaid ekspositsiooni väärtusi (vt lõigud 5.1, 5.2). III faasi uuringutes on rilpiviriini väiksemat ekspositsiooni, mis sarnaneb raseduse ajal täheldatavaga, seostatud viroloogilise ravivastuse kadumise suurenenud riskiga. Juluca kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Kaksikravi ohutust ja efektiivsust ei ole rasedatel uuritud.

Botswanas läbi viidud sünnitulemuste seireuuring inimestel näitab neuraalorü defektide esinemissageduse vähest suurenemist: 7 juhtu 3591 sünnituse kohta (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) raseduse ajal dolutegraviiri sisaldanud raviskeeme saanud naistel võrreldes 21 juhuga 19 361 sünnituse kohta (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) raseduse ajal dolutegraviiri mittesisaldanud raviskeeme saanud naistel.

Neuraalorü defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis jääb vahemikku 0,5...1 juhtu 1000 elussünni kohta (0,05...0,1%). Enamik neuraalorü defekte tekib embrüonaalse arengu esimese 4 nädala jooksul pärast viljastumist (ligikaudu 6 nädalat pärast viimast menstruatsiooni).

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri andmete analüüs ei näidanud suurte väärarengute riski suurenemist enam kui 600-l raseduse ajal dolutegraviiri saanud naisel, kuid neuraalorü defektide riski hindamiseks ei ole praegu piisaval hulgal andmeid.

Dolutegraviiri reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes ei tuvastatud arenguhäireid, kaasa arvatud neuraalorü defekte (vt lõik 5.3).

Enam kui 1000 teise ja kolmanda trimestri ajal dolutegraviiriga ravitud raseda kohta saadud andmed ei näita lootele/vastsündinule toksilise toime suuremat riski.

Inimestel läbib dolutegraviir platsentat. HIV-infektsiooniga elavatel rasedatel naistel oli dolutegraviiri kontsentratsiooni mediaan loote nabavädis ligikaudu 1,3 korda suurem võrreldes ema plasmakontsentratsiooniga.

Dolutegraviiri toime kohta vastsündinutele ei ole piisaval hulgal andmeid.

Dolutegraviir või rilpiviriin ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet loomade reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

### Imetamine

Ei ole teada, kas rilpiviriin eritub rinnapiima. Loomadelt saadud toksikoloogilised andmed on näidanud rilpiviriini eritumist piima. Dolutegraviir eritub rinnapiima vähesel määral (on näidatud dolutegraviiri sisalduse mediaani suhet 0,033 rinnapiimas/ema plasmas). Dolutegraviiri mõju kohta vastsündinutele/imikutele ei ole piisavalt andmeid.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed dolutegraviiri või rilpiviiri toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenud kliiniliselt olulist toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Juluca ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal Juluca komponentidega on kirjeldatud väsimust, pearinglust ja unisust. Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta tema kliinilist seisundit ja Juluca kõrvaltoimete profiili.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Juluca kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (kliinilistes uuringutes – vt lõik 5.1) olid kõhulahtisus (2%) ja peavalu (2%).

Kõige raskem kõrvaltoime, mis oli seotud dolutegraviiri raviga (IIb ja III faasi kliiniliste uuringute koondandmed), mida täheldati ühel patsiendil, oli ülitundlikkusreaktsioon, mis avaldus lööbe ja raske maksakahjustusena (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusandmebaasi jaoks saadi andmed kahest identsest randomiseeritud avatud uuringust SWORD-1 ja SWORD-2 (vt lõik 5.1), üksikravimite koanduuringutest ja turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Tabelis 2 on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mis hinnati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus vähemalt võimalikult Juluca komponentidega seotuks. Esinemissagedused on klassifitseeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 2: Juluca kõrvaltoimete loetelu tabelina Juluca ja selle üksikkomponentide kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt saadud kasutamiskogemuse põhjal**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemis-sageduse kategooria*</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	sage	leukotsüütide arvu vähenemine hemoglobiinisalduse langus trombotsüütide arvu vähenemine
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	ülitundlikkus (vt lõik 4.4)
	teadmata	Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	üldkolesterooli taseme tõus (tühja kõhuga) LDL-kolesterooli sisalduse suurenemine (tühja kõhuga)
	sage	söögiisu vähenemine triglütseriidide sisalduse suurenemine (tühja kõhuga)

Psühhiaatrilised häired	väga sage	unetus
	sage	ebanormaalsed unenäod  depressioon  unehäired  rusutud meeleolu  ärevus
	aeg-ajalt	suitsiidimõtted või -katse (eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus), paanikahäire
	harv	sooritatud suitsiid (eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus)
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu  pearinglus
	sage	somnolentsus
Seedetrakti häired	väga sage	iiveldus  pankrease amülaasi sisalduse suurenemine  kõhulahtisus
	sage	kõhuvalu  oksendamine  kõhupuhitus  lipaasisisalduse suurenemine  ebamugavustunne kõhus  ülakõhuvalu  suukuivus
Maksa ja sapiteed häired	väga sage	transaminaaside aktiivsuse suurenemine (alaniini aminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine)
	sage	bilirubiinisisalduse suurenemine
	aeg-ajalt	hepatiit
	harv	äge maksapuudulikkus**
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve  sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	aeg-ajalt	liigesvalu  lihasvalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	sage	väsimus
Uuringud	sage	kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine, kehakaalu tõus

\* Esinemissagedused on määratud maksimaalsete esinemissageduste põhjal, mida täheldati liidetud SWORD uuringutes või üksikkomponentide uuringutes.

\*\* See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt dolutegraviiri kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Esinemissageduse kategooria „harv“ põhineb turuletulekujärgsetel teadatel.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Laboratoorsete biokeemiliste näitajate muutused*

Dolutegraviiri või rilpiviriini on seostatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega esimesel ravinädalal, kui neid manustati koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine tekkis dolutegraviiri/rilpiviriini ravi esimese nelja nädala jooksul ja püsis muutumatuna 148 nädala vältel. Pärast 148 ravinädalat täheldatud keskmine muutus ravieelse väärtusega võrreldes oli 9,86  $\mu\text{mol/l}$  (SD 10,4  $\mu\text{mol/l}$ ). Need muutused on seotud aktiivse transpordi inhibeerimisega ja neid ei loeta kliiniliselt olulisteks, sest need ei peegelda glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutust.

### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Dolutegraviiri või rilpiviriini ägeda üleannustamise järgselt ei ole tuvastatud spetsiifilisi sümptomeid peale nende, mis on juba loetletud kõrvaltoimete all.

Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või kui on olemas, siis riikliku mürgistuskeskuse soovist. Dolutegraviiri/rilpiviriini üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi koos vastava jälgimisega, mis vajadusel hõlmab eluliste näitajate ja EKG (QT-intervalli) jälgimist. Kuna dolutegraviir ja rilpiviriin seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline toimeainete märkimisväärne eemaldamine dialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR21.

#### Toimemehhanism

Dolutegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondues integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleiinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etapi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

Rilpiviriin on HIV-1 diarüülpürimidiini mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor (NNRTI). Rilpiviriini toimet vahendab mittekonkureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi (RT) pärssimine. Rilpiviriin ei inhibeeri inimese rakkudes DNA polümeraase  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\gamma$ .

## Farmakodünaamilised toimed

### *Viirusvastane toime rakukultuuris*

Dolutedraviiri IC<sub>50</sub> erinevate laboratoorsete tüvede vastu oli perifeerse vere mononukleaarseid rakke (PBMC) kasutades 0,5 nM ja MT-4 rakke kasutades vahemikus 0,7...2 nM. Sarnaseid IC<sub>50</sub> väärtusi täheldati kliiniliste isolaatide puhul ilma olulise erinevuseta alatüüpide vahel; A-, B-, C-, D-, E-, F- ja G-klaadi ning O-grupi 24 HIV-1 isolaadi seas oli keskmine IC<sub>50</sub> väärtus 0,2 nM (vahemik 0,02...2,14). 3 HIV-2 isolaadi puhul oli keskmine IC<sub>50</sub> 0,18 nM (vahemik 0,09...0,61).

Rilpiviriin toimis ägeda infektsiooniga T-rakuliinis metsikut tüüpi HIV-1 laboratoorsete tüvede vastu EC<sub>50</sub> mediaanväärtusega 0,73 nM (0,27 ng/ml) HIV-1/IIIB puhul. Rilpiviriinil oli piiratud *in vitro* toime HIV-2 vastu EC<sub>50</sub> väärtustega vahemikus 2510...10 830 nM.

Rilpiviriini puhul demonstreeriti ka viirusevastast toimet mitmete HIV-1 M-rühma (klaadid A, B, C, D, F, G, H) primaarsete isolaatide vastu EC<sub>50</sub> väärtustega vahemikus 0,07...1,01 nM ja O-rühma primaarsete isolaatide vastu EC<sub>50</sub> väärtustega vahemikus 2,88...8,45 nM.

### *Toime inimese seerumile ja seerumivalkudele*

100% inimese seerumis oli keskmine valgu kordne nihe dolutedraviiril 75-kordne, mille tulemuseks oli valgu järgi kohandatud IC<sub>90</sub> väärtus 0,064 µg/ml.

Rilpiviriini viirusvastase toime vähenemist täheldati 1 mg/ml alfa-1-happelise glükoproteiini, 45 mg/ml inimese seerumi albumiini ja 50% inimese seerumi juuresolekul, mida näitasid IC<sub>50</sub> väärtuste mediaanid vastavalt 1,8, 39,2 ja 18,2.

## Resistentsus

### *Resistentsus in vitro*

*In vitro* kasutatakse resistentsuse tekke uurimiseks järjestikuse ülekande meetodit. Dolutedraviiri puhul, kui ülekande ajal kasutati 112 päeva jooksul laboratoorset tüve HIV-1 IIIB, tekkisid mutatsioonid aeglaselt asendustega positsioonides S153Y ja F; need mutatsioonid ei tekkinud dolutedraviiriga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes. Kasutades tüve NL432, selekteerusid integraasi mutatsioonid E92Q (kordne muutus [*fold change*, FC] 3) ja G193E (FC 3). Need mutatsioonid on tekkinud olemasoleva raltegraviir-resistentsusega patsientidel, keda raviti seejärel dolutedraviiriga (liigitatakse dolutedraviiri sekundaarseteks mutatsioonideks).

Edasistes selektsiooni katsetes, kus kasutati B-alatüübi kliinilisi isolaate, täheldati mutatsiooni R263K kõigis viies isolaadis (pärast 20 nädalat ja edasi). C-alatüübi (n=2) ja A/G-alatüübi (n=2) isolaatides tekkis mutatsioon R263K ühes isolaadis ja G118R kahes isolaadis. III faasi kliinilises programmis kirjeldati R263K olemasolu kahel viiruse B- ja C-alatüübiga patsiendil, kes olid saanud retroviirusvastast ravi (kuid mitte integraasi inhibiitorit), samas puudus toime dolutedraviiri tundlikkusele *in vitro*. G118R vähendab tundlikkust dolutedraviiri suhtes aktiivtsentrile suunatud mutantides (FC 10), kuid seda ei leitud III faasi programmi raames dolutedraviiri saanud patsientidel.

Raltegraviiri/elvitegraviiri puhul tekkinud primaarsed mutatsioonid (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ei mõjuta *in vitro* tundlikkust dolutedraviiri suhtes üksikmutatsioonidena. Kui aktiivtsentrile suunatud mutantidega teostatud katsetes lisatakse primaarsetele mutatsioonidele (välja arvatud Q148) integraasi inhibiitoriga (raltegraviiri/elvitegraviiriga) seotud sekundaarsed mutatsioonid, püsib tundlikkus dolutedraviiri suhtes metsikut tüüpi tasemel või selle lähedal. Q148-mutatsiooniga viiruste puhul täheldatakse sekundaarsete mutatsioonide arvu kasvades dolutedraviiri kordse muutuse suurenemist. Q148-mutatsioonide (H/R/K) toime oli ka kooskõlas aktiivtsentrile suunatud mutantidega läbi viidud *in vitro* ülekande katsetes täheldatuga. Tüve NL432 järjestikuse ülekande puhul, milleks kasutati N155H või E92Q mutatsiooni sisaldavaid aktiivtsentrile suunatud mutante, resistentsuse edasist selektsiooni ei täheldatud (FC ligikaudu 1 püsib muutumatuna). Ent kui ülekannet alustati mutatsiooni Q148H sisaldavate mutantidega (FC 1), täheldati mitmesuguste raltegraviiriga seotud sekundaarsete mutatsioonide kuhjumist kordse muutuse järgneva tõusuga väärtusteni > 10.

Kliiniliselt olulist fenotüübist künnisväärtust (FC vs. metsikut tüüpi viirus) ei ole kindlaks tehtud; genotüübiline resistentsus oli parem ravitulemust prognoosiv tegur.

Rilpiviriini suhtes resistentsed tüved selekteerisid rakukultuuris alates erineva päritolu ja alatüüpidega metsikut tüüpi HIV-1-st kuni NNRTI-resistentse HIV-1-ni. Kõige sagedamini täheldatud aminohapete asenduste hulka kuulusid L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I. Resistentsust rilpiviriini suhtes määratleti kui EC<sub>50</sub> väärtuse kordset muutust, mis oli kõrgem analüüsi bioloogilisest künnisväärtusest (BCO).

#### *Resistentsus in vivo*

Kuni 48. nädala võrdlusandmete järgi tekkis liidetud uuringutes SWORD-1 (201636) ja SWORD-2 (201637) kriteeriumitele vastav ravi lõpetamiseni viinud kinnitatud virooloogiline ebaõnnestumine (*confirmed virologic failure leading to withdrawal*, CVW) kahel osalejal, kes said dolutegraviiri pluss rilpiviriini, ja kahel osalejal, kes jätkasid praeguse retroviirusvastase raviskeemiga (*current antiretroviral regimen*, CAR). Kuni 148. nädalani vastas CVW kriteeriumitele kokku 11 osalejat, kes said dolutegraviiri pluss rilpiviriini (vt tabel 3). Ravi lõpetamise ajal täheldati NNRTI-ga seotud asendusi E138E/A ja M230M/L kolmel ja kahel ravi lõpetanud osalejatest.

**Tabel 3. Resistentsusandmete kokkuvõte ravimiklasside kaupa ravi lõpetamiseni viinud kinnitatud virooloogilise ebaõnnestumisega osalejatel SWORD-uuringute varases ja hilises üleminekufaasis**

Raviskeem / ekspositsioon (nädalad)*	HIV-1 RNA (koopiat/ml) (ajapunkt)		Mutatsioon ravimiklasside kaupa mutatsioon (FC) <sup>***</sup>			
	SVW	CVW**	INI		NNRTI	
			BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Wk24)	466 (Wk24UNS)	G193E	G193E (1,02)	puudub	puudub
DTG+RPV / 47	1,059,771 (Wk36)	1018 (Wk36UNS)	puudub	puudub	puudub	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)	puudub	puudub
DTG+RPV / 88	278 (Wk76)	2571 (Wk88)	puudub	puudub	puudub	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Wk88)	289 (Wk88UNS)	ND	puudub	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Wk88)	225 (Wk100)	puudub	puudub	puudub	puudub
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)	puudub	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Wk136)	7247 (Wk136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

\* Viroloogilise ebaõnnestumise ajal ei tehtud ühele osalejale resistentsuse analüüsi, seega ei ole need andmed tabelisse kantud.

\*\* CVW kriteeriumitele vastas pärast 1. päeva 2 järjestikust viiruse hulka  $\geq 50$  koopiat/ml, teine oli  $> 200$  koopiat/ml.

\*\*\*Uuringueelse analüüsiga saadi andmed ainult genotüübi, mitte fenotüübi kohta.

CAR = praegune retroviirusvastane raviskeem; DTG + RPV = dolutegraviir pluss rilpiviriin; SVW = kahtlustatava viroloogilise ebaõnnestumise kriteeriumid; CVW = kinnitatud viroloogilise ebaõnnestumise kriteeriumid; BL = uuringueelsete resistentsusanalüüside tulemused; VW = resistentsusanalüüside tulemused, kui on täidetud CVW kriteeriumid; Wk = nädal; UNS = plaaniväline visiit; "ND" = uuringueelseid analüüse ei tehtud, sest PBMC/täisvere proove ei võetud; "puudub" näitab, et resistentsust ei tuvastatud; "NR" näitab, et andmed puuduvad analüüsi ebaõnnestumise või proovi puudumise tõttu.

Varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said IIb ja III faasi uuringutes dolutegraviiri + 2 nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI-d), ei täheldatud resistentsuse teket integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes (n=876, järelkontroll 48...96 nädalat).

Patsientidel, kellel eelnev ravi osutus ebaefektiivseks, kuid kes ei olnud saanud integraasi inhibiitorit (uuring SAILING), täheldati integraasis mutatsioone 4 patsiendil 354-st (järelkontroll 48 nädalat), kes said ravi dolutegraviiriga, mida kasutati koos uurija valitud foonraviga. Nendest neljast uuritavast kahel oli ainulaadne R263K integraasi mutatsioon maksimaalse FC väärtusega 1,93, ühel uuritaval oli polümorfne V151V/I mutatsioon maksimaalse FC väärtusega 0,92 ja ühel uuritaval olid olemasolevad integraasi mutatsioonid ning oletatakse, et ta oli saanud integraasi inhibiitorit või nakatunud integraasi inhibiitori suhtes resistentsse viirusega. R263K mutatsioon tekkis samuti *in vitro* (vt eespool).

Rilpiviriini III faasi uuringute 48. nädala resistentsuse liitanalüüsi põhjal, mis hõlmas eelnevalt ravi mittesaanud patsiente, olid 62 (kokku 72-st) viroloogilise ebaõnnestumise juhu kohta rilpiviriini harus olemas nii ravieelsed kui viroloogilise ebaõnnestumise hetke resistentsuse andmed. Selles analüüsis olid vähemalt 2 rilpiviriini viroloogilise ebaõnnestumise juhu puhul tekkinud NNRTI-resistentsusega seotud resistentsusmutatsioonid järgmised: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. Uuringutes ei mõjutanud ravieelsed mutatsioonid V90I ja V189I patsiendi ravivastust. Ravi ajal rilpiviriiniga tekkis kõige sagedamini E138K mutatsioon, tihti koos M184I mutatsiooniga. 48. nädala analüüsi põhjal esinesid 31 uuritaval 62-st, kellel tekkis rilpiviriini kasutamisel viroloogiline ebaõnnestumine, samaaegselt NNRTI- ja NRTI-resistentsusega seotud mutatsioonid; 17-l patsiendil 31-st esines E138K ja M184I kombinatsioon. Enamlevinud mutatsioonid olid 48. ja 96. nädala analüüsi põhjal samasugused. 48. nädala ja 96. nädala analüüsi vahemikus ilmnis veel 24 (3,5%) ja 14 (2,1%) viroloogilise ebaõnnestumise juhtu vastavalt rilpiviriini ja efavirensi harus.

### Ristresistentsus

#### *Aktiivtsentrile suunatud INI-mutantne viirus*

Määrati dolutegraviiri toimet 60 INI-resistentsse aktiivtsentrile suunatud mutantse HIV-1 viiruse vastu (28 juhul esinesid üksikmutatsioonid ja 32-l juhul 2 või enam mutatsiooni). INI-resistentsusega seotud üksikmutatsioonid T66K, I151L ja S153Y põhjustasid dolutegraviir-tundlikkuse enam kui 2-kordse vähenemise (vahemik: 2,3...3,6 korda võrreldes algväärtusega). Mutatsioonikombinatsioonide T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R või K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 ja asenduste puhul positsioonides E138/G140/Q148 vähenes tundlikkus dolutegraviiri suhtes enam kui 2 korda (vahemik: 2,5...21 korda võrreldes referentsväärtusega).

#### *Aktiivtsentrile suunatud NNRTI-mutantne viirus*

67 uuritud HIV-1 rekombinantse laboratoorse tüve puhul, kus esines üks NNRTI-resistentsusega seotud aminohapete asendus RT positsioonides (sh kõige sagedamini täheldatud K103N ja Y181C), ilmnis rilpiviriini viirusvastane toime ( $FC \leq BCO$ ) 64 nimetatud tüve (96%) vastu. Üksikud aminohapete asendused, mis on seotud tundlikkuse kadumisega rilpiviriini suhtes, olid järgmised: K101P, Y181I ja Y181V. K103N

mutatsioon iseenesest ei põhjustanud tundlikkuse langust rilpiviriini suhtes, kuid K103N ja L100I kombinatsioon viis tundlikkuse 7-kordse vähenemiseni rilpiviriini suhtes.

Võttes arvesse kõiki olemasolevaid *in vitro* ja *in vivo* andmeid, mõjutavad rilpiviriini toimet suure tõenäosusega järgmised aminohapete asendused, kui need on olemas ravieelselt: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I või M230L.

#### *Rekombinantsete kliinilised isolaadid*

Tundlikkust dolutegraviiri suhtes analüüsiti 705-s raltegraviiriga ravitud patsientidelt saadud raltegraviiri suhtes resistentsetes isolaadid. 705-st kliinilisest isolaadist 94% puhul oli dolutegraviiri kordne muutus < 10.

Tundlikkus rilpiviriini suhtes (FC<sub>≤</sub>BCO) säilis efavirensi ja/või nevirapiini suhtes resistentsetest 4786-st HIV-1 rekombinantsetest kliinilisest isolaadist 62% puhul.

#### *Eelnevalt ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendid*

96. nädala liitanalüüside põhjal, kus hinnati viroloogilist ebaõnnestumist ravieelse viiruse hulga ≤ 100 000 koopiat/ml ja rilpiviriiniresistentsuse puhul (n = 5), esines uuritavatel ristresistentsetest efavirensi (n = 3), etraviriini (n = 4) ja nevirapiiniga (n = 1).

#### Mõju elektrokardiogrammidele

Rilpiviriini soovitatava annuse 25 mg üks kord ööpäevas toimet QTcF-intervallile hinnati 60-l tervel täiskasvanul randomiseeritud, platseebo- ja aktiivkontrolliga (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) ristuva ülesehitusega uuringus, kus tehti 13 mõõtmist 24 tunni jooksul tasakaalukontsentratsiooni seisundis. Rilpiviriin soovitatavas annuses 25 mg üks kord ööpäevas ei ole seotud kliiniliselt olulise toimega QTc-intervallile.

Kui tervetel täiskasvanutel uuriti rilpiviriini supratherapeutiliste annuste 75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas kasutamist, oli QTcF-intervalli maksimaalne keskmine ajaliselt ühildatud (95% ülemine usalduspiir) erinevus võrreldes platseeboga pärast algväärtuse järgi korrigeerimist vastavalt 10,7 (15,3) ja 23,3 (28,4) ms. Rilpiviriini annuste 75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas manustamisel tasakaalukontsentratsiooni seisundis olid keskmised C<sub>max</sub> väärtused vastavalt ligikaudu 2,6 ja 6,7 korda suuremad keskmistest tasakaalukontsentratsiooni seisundi C<sub>max</sub> väärtustest, mida täheldati rilpiviriini soovitatava annuse 25 mg üks kord ööpäevas manustamisel (vt lõik 4.4).

Annuste puhul, mis ületasid kliiniliselt kasutatavat annust ligikaudu kolmekordselt, ei täheldatud dolutegraviiri olulist toimet QTc-intervallile.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retroviirusvastaselt raviskeemilt (2 NRTI-d pluss INI, NNRTI või PI) 50 mg dolutegraviiri ja 25 mg rilpiviriini kaksikravile ülemineku efektiivsust ja ohutust hinnati kahes identses 48-nädalases randomiseeritud avatud mitmekeskuselises paralleelsete rühmadega samaväärsuse uuringus SWORD-1 (201636) ja SWORD-2 (201637). Uuringusse kaasati isikud, kes said esimest või teist retroviirusvastast raviskeemi ja kellel ei olnud anamneesis viroloogilist ebaõnnestumist, puudus kahtlustatav või teadaolev resistentsus ükskõik millise retroviirusvastase ravimi suhtes ning kes olid olnud vähemalt 6 kuud enne skriiningut stabiilses supressioonis (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml). Uuritavad randomiseeriti vahekorras 1:1 jätkama käimasolevat retroviirusvastast ravi või üle minema üks kord ööpäevas manustatavale dolutegraviiri pluss rilpiviriini kaksikravile. SWORD-uuringute esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 48. nädalaks plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutanud uuritavate protsent (ITT-E populatsiooni *Snapshot* algoritm).

Liitanalüüsi põhjal olid ravieelsed tunnused ravirühmade vahel sarnased: vanuse mediaan 43 aastat (28% 50-aastased või vanemad; 3% 65-aastased või vanemad), 22% naised, 20% mitte valge rassi esindajad ja 77%-l CDC klassifikatsiooni järgi A-kategooria infektsioon. CD<sup>+</sup> rakkude arvu mediaan oli umbes 600 rakku/mm<sup>3</sup>; 11%-l oli CD4<sup>+</sup> rakkude arv vähem kui 350 rakku/mm<sup>3</sup>. Liitanalüüsi põhjal said vastavalt



54%, 26% ja 20% uuringus osalejatest uuringu alguses NNRTI-, PI- või INI-ravi kolmanda ravimrühmana enne randomiseerimist.

Esmane liitanalüüs näitas, et dolutegraviir pluss rilpiviriin on samaväärne kombineeritud retroviirusvastase raviga, kus 95% mõlema rühma uuritavatest saavutas 48. nädalaks esmase tulemusnäitaja plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml *Snapshot* algoritmi põhjal (tabel 4).

Tabelis 4 on toodud liidetud uuringute SWORD-1 ja SWORD-2 esmane tulemusnäitaja ning muud tulemused (sh tulemused põhiliste uuringu alguse ühismuutujate järgi).

**Tabel 4: Randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused 48. nädalal (*Snapshot* algoritm)**

	<b>SWORD-1 ja SWORD-2 liitandmed***</b>	
	<b>DTG + RPV N=513 n (%)</b>	<b>CAR N=511 n (%)</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 koopiat/ml</b>	486 (95%)	485 (95%)
<b>Ravierinevus*</b>	-0,2 (-3,0; 2,5)	
<b>Viroloogilise ravivastuse puudumine**</b>	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Põhjused</u>		
Viiruse hulk 48. nädalal ei olnud < 50 koopiat/ml	0	2 (<1%)
Ravi lõpetamine efektiivsuse puudumise tõttu	2 (<1%)	2 (<1%)
Ravi lõpetamine muudel põhjustel, samal ajal kui viiruse hulk ei olnud < 50 koopiat/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Retroviirusvastase ravi muutus	0	1 (<1%)
<b>Viroloogiliste andmete puudumine 48. nädalal</b>	24 (5%)	20 (4%)
<u>Põhjused</u>		
Ravi/uuringuravimi kasutamise lõpetamine kõrvaltoime või surma tõttu	17 (3%)	3 (<1%)
Ravi/uuringuravimi kasutamise lõpetamine muudel põhjustel	7 (1%)	16 (3%)
Puuduvad 48. nädala andmed, kuid jätkas uuringus	0	1 (<1%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 koopiat/ml uuringu alguse ühismuutujate järgi</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Uuringu alguse CD4+ (rakku/ mm<sup>3</sup>)</b>		
< 350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥ 350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
<b>Uuringueelne kolmas ravimrühm</b>		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
<b>Sugu</b>		
Mehed	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Naised	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
<b>Rass</b>		
Valge	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afroameerika päritolu/Aafrika päritolu/muu	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
<b>Vanus (aastad)</b>		
< 50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥ 50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* Kohandatud ravieelsete stratifikatsioonifaktorite järgi ja hindamisel kasutatud samaväärsuse piirväärtust -8%.		
** Viroloogilise ravivastuse mittesaavutanuteks liigitatud uuritavate seas kasutati dolutegraviiri pluss rilpiviriini ja CAR-i samaväärsuse demonstreerimiseks samaväärsuse piirväärtust 4%.		

Kohandatud erinevus (95% CI) -0,6 (-1,7; 0,6).

\*\*\* Liitanalüüsi tulemused on kooskõlas üksikuuringute tulemustega, kus esmase tulemusnäitaja plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutanud uuritavate protsendi erinevus 48. nädalal (*Snapshot* algoritmi põhjal) oli DTG+RPV *versus* CAR-i puhul -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) uuringus SWORD-1 ja 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) uuringus SWORD-2; ettemääratud samaväärsuse piirväärtus oli -10%.

N = uuritavate arv igas ravirühmas

CAR = praegune retroviirusvastane raviskeem; DTG+RPV = dolutegraviir pluss rilpiviriin;

INI = integraasi inhibiitor; NNRTI = mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor;

PI = proteaasi inhibiitor

Liidetud uuringutes SWORD-1 ja SWORD-2 oli *Snapshot*-algoritmi põhjal 148. nädalal 84%-l uuringu algusest alates dolutegraviiri pluss rilpiviriini saanud osalejast HIV-1 RNA sisaldus plasmas < 50 koopiat/ml. *Snapshot*-algoritmi põhjal oli 148. nädalal 90%-l osalejaist, kes jäid esialgu oma CAR-skeemile ja läksid 52. nädalal üle dolutegraviirile pluss rilpiviriinile, HIV-1 RNA sisaldus plasmas < 50 koopiat/ml, mis oli võrreldav 100. nädalal (sarnane ekspositsiooni kestus) täheldatud ravivastuse määraga (89%) osalejatel, kes said dolutegraviiri pluss rilpiviriini alates uuringu algusest.

#### *Toime luudele*

DEXA alamuuringus suurenes keskmine luu mineraalne tihedus uuringu algusest kuni 48. nädalani uuritavatel, kes vahetasid ravi dolutegraviiri pluss rilpiviriini vastu (1,34% reieluukaela piirkonnas ja 1,46% lülisamba nimmeosas) võrreldes nendega, kes jätkasid tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldavat retroviirusvastast ravi (0,05% reieluukaela piirkonnas ja 0,15% lülisamba nimmeosas). Soodsat toimet luumurdude esinemissagedusele ei ole uuritud.

#### Rasedus

Puuduvad andmed dolutegraviiri ja rilpiviriini kombinatsiooni efektiivsuse ja ohutuse kohta rasedatel. Rilpiviriini kombinatsioonis foonraviga hinnati kliinilises uuringus 19-l rasedal teise ja kolmanda trimestri ajal ning pärast sünnitust. Farmakokineetilised andmed näitavad, et retroviirusvastase raviskeemi osana manustatud rilpiviriini üldine ekspositsioon (AUC) oli raseduse ajal ligikaudu 30% väiksem kui pärast sünnitust (6...12 nädalat). 12-st uuringus lõpuni osalenud uuritavast 10 olid uuringu lõppedes supressioonis; ülejäänud kahel uuritaval täheldati viiruse hulga suurenemist pärast sünnitust, ühel neist suboptimaalse ravijärgimuse kahtluse tõttu. Viiruse emalt lapsele ülekandumist ei täheldatud ühelgi 10-st lapsest, kelle emad osalesid lõpuni uuringus ja kelle kohta on olemas HIV andmed. Puudusid uued ohutusalsed leiud võrreldes rilpiviriini teadaoleva ohutusprofiiliga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel.

Piiratud hulgal andmete põhjal, mis saadi väikeselt arvult naistelt, kes said 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas koos foonraviga, oli dolutegraviiri üldine ekspositsioon (AUC) raseduse teise trimestri ajal 37% ja raseduse kolmanda trimestri ajal 29% väiksem kui pärast sünnitust (6...12 nädalat). 29-st uuringus lõpuni osalenud uuritavast 27 olid uuringu lõppedes supressioonis. Viiruse emalt lapsele ülekandumist ei täheldatud. Kui 24 imikul leidis kinnitust infektsiooni puudumine, saadi 5 imiku puhul määratud tulemused mittetäieliku testimise tõttu; vt lõik 5.2.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Juluca'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Juluca on bioekvivalentne dolutegraviiri 50 mg tableti ja rilpiviriini 25 mg tabletiga, mida manustati samaaegselt koos toiduga.

Dolutegraviiri farmakokineetika on sarnane tervetel ja HIV-infektsiooniga isikutel. Dolutegraviiri farmakokineetika varieeruvus on väike kuni mõõdukas. I faasi uuringutes osalenud tervetel isikutel jäi AUC

ja  $C_{max}$ -i uuritavate vaheline CVb% vahemikku ~20...40% ning  $C_t$  vahemikku 30...65% kõikide uuringute lõikes. Dolutegraviiri farmakokineetika uuritavate vaheline varieeruvus oli suurem HIV-infektsiooniga uuritavatel kui tervetel isikutel. Uuritavatel esinev individuaalne varieeruvus (CVw%) on väiksem kui uuritavate vaheline varieeruvus.

Rilpiviriini farmakokineetilisi omadusi on hinnatud tervetel täiskasvanutel ja varem retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel. Rilpiviriini süsteemne ekspositsioon oli üldiselt väiksem HIV-1 infektsiooniga patsientidel kui tervetel isikutel.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub dolutegraviir kiiresti,  $T_{max}$ -i mediaan on 2...3 tundi pärast tableti annuse manustamist. Pärast suukaudset manustamist saabub rilpiviriini maksimaalne plasmakontsentratsioon üldjuhul 4...5 tunni jooksul.

Juluca't peab manustama söögi ajal, et saavutada rilpiviriini optimaalne imendumine (vt lõik 4.2). Juluca manustamisel koos toiduga suurenes nii dolutegraviiri kui rilpiviriini imendumine. Keskmise ja suure rasvasisaldusega eine toimel suurenes dolutegraviiri  $AUC_{(0-\infty)}$  ligikaudu 87% ja  $C_{max}$  ligikaudu 75%. Rilpiviriini  $AUC_{(0-\infty)}$  suurenes keskmise ja suure rasvasisaldusega eine toimel vastavalt 57% ja 72% ning  $C_{max}$  89% ja 117% võrreldes tühja kõhuga. Juluca manustamine tühja kõhuga või ainult koos valgurikka toitekokteiliga võib viia rilpiviriini plasmakontsentratsiooni languseni, mille tagajärjel võib omakorda väheneda Juluca terapeutiline toime.

Dolutegraviiri või rilpiviriini absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud.

### Jaotumine

*In vitro* andmete põhjal seondub dolutegraviir ulatuslikult (> 99%) inimese plasmavalkudega. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on HIV-infektsiooniga patsientidel näiline jaotusruumala 17...20 l. Dolutegraviiri seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Radioaktiivselt märgistatud ravimi kontsentratsiooni suhe täisveres ja plasmas oli keskmiselt 0,441...0,535, mis näitab minimaalset seonduvust vere rakuliste komponentidega. Dolutegraviiri seondumata fraktsioon plasmas suureneb seerumi albumiini madala taseme (< 35 g/l) juures, mida täheldati mõõduka maksakahjustusega uuritavatel.

Dolutegraviiri leidub tserebrospinaalvedelikus. 13-l varem ravi mittesaanud isikul, kes said püsiannuses dolutegraviiri koos abakaviiri/lamivudiiniga, oli dolutegraviiri keskmine kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 18 ng/ml (võrreldav seondumata ravimi plasmakontsentratsiooniga ja suurem kui  $IC_{50}$ ).

Dolutegraviiri leidub naiste ja meeste genitaaltraktis. AUC emakakaela/tupe sekreedis, emakakaela kudedes ja tupe kudedes moodustas 6...10% tasakaalukontsentratsiooni seisundi plasma AUC-st. AUC spermas moodustas 7% ja pärasoole kudedes 17% tasakaalukontsentratsiooni seisundi plasma AUC-st.

*In vitro* on rilpiviriini seonduvus plasmavalkudega (peamiselt albumiiniga) ligikaudu 99,7%. Rilpiviriini jaotumist muudesse ruumidesse peale plasma (nt tserebrospinaalvedelik ja genitaaltrakti sekreedid) ei ole inimestel uuritud.

### Biotransformatsioon

Dolutegraviir metaboliseerub peamiselt glükuronidatsiooni teel UGT1A1 ja vähesel määral CYP3A kaudu. Dolutegraviir on valdav ringlev ühend plasmas; muutumatul kujul toimeaine eritumine neerude kaudu on vähene (< 1% annusest). 53% suukaudsest koguannusest eritub muutumatul kujul roojaga. Ei ole teada, kas kõik või osa sellest on tingitud imendumata toimeainest või glükuronidaat-konjugaadi eritumisest sapiga; viimane võib edasi laguneda ja moodustada lähteühendi soolevalendikus. 32% suukaudsest koguannusest eritub uriiniga, peamiselt dolutegraviiri glükuroniideetri (18,9% koguannusest), N-dealküülmetaboliidi (3,6% koguannusest) ja bensüülsüsiniku oksüdatsioonil moodustuva metaboliidina (3,0% koguannusest).

*In vitro* katsed näitavad, et rilpiviriin läbib peamiselt oksüdatiivse metabolismi, mida vahendab CYP3A süsteem.

#### Ravimite koostoimed

*In vitro* puudus dolutegraviiril otsene või ilmselt nõrk ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) tsütokroom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ensüüme, uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT)1A1 või UGT2B7 või transportereid Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 või MRP4 inhibeeriv toime. *In vitro* ei indutseerinud dolutegraviir ensüüme CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. Nende andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet põhiliste ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (vt lõik 4.5).

*In vitro* ei olnud dolutegraviir inimese OATP 1B1, OATP 1B3 või OCT 1 substraat.

#### Eritumine

Dolotegraviiri terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 14 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on näiline oraalne kliirens (CL/F) HIV-infektsiooniga patsientidel ligikaudu 1 l/h.

Rilpiviriini terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 45 tundi. Pärast  $^{14}C$ -rilpiviriini üksikannuse suukaudset manustamist tuvastati keskmiselt 85% ja 6,1% radioaktiivsusest vastavalt roojas ja uriinis. Roojas moodustas muutumatul kujul rilpiviriin keskmiselt 25% manustatud annusest. Uriinist leiti muutumatul kujul rilpiviriini ainult väga väikeses koguses (< 1% annusest).

#### Patsientide erirühmad

##### *Lapsed*

Lastel ei ole uuritud Juluca ega dolutegraviiri ja rilpiviriini kombinatsiooni manustamist eraldi ravimitena. Ebapiisavate andmete tõttu ei ole võimalik anda soovitusi annustamise kohta (vt lõik 4.2).

Dolotegraviiri farmakokineetika 10-1 varem retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 infektsiooniga noorukil (vanuses 12 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga  $\geq 40$  kg) näitas, et 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas suukaudse manustamise järgselt oli dolutegraviiri ekspositsioon võrreldav 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas suu kaudu manustanud täiskasvanutel täheldatuga. Farmakokineetikat hinnati 11-1 lapsel vanuses 6...12 aastat ja ilmselt, et 25 mg üks kord ööpäevas manustamisel vähemalt 20 kg kaaluvatele patsientidele ja 35 mg üks kord ööpäevas manustamisel vähemalt 30 kg kaaluvatele patsientidele saavutati täiskasvanutega võrreldavad dolutegraviiri ekspositsiooni väärtused.

Rilpiviriini farmakokineetika 36-1 varem retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga noorukil (vanuses 12...< 18 aastat), kes said rilpiviriini 25 mg üks kord ööpäevas, oli võrreldav varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel täheldatuga, kes said rilpiviriini 25 mg üks kord ööpäevas. Laste uuringus C213 (33...93 kg) puudus kehakaalu mõju rilpiviriini farmakokineetikale sarnaselt täiskasvanutel täheldatuga.

##### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutelt saadud andmetega näitas, et vanusel puudus kliiniliselt oluline toime dolutegraviiri või rilpiviriini ekspositsioonile. Üle 65-aastastelt inimestelt saadud andmeid farmakokineetika kohta on vähesel hulgal.

##### *Neerukahjustus*

Muutumatul kujul toimeaine renaalne kliirens on dolutegraviiri vähetähtis eliminatsioonitee. Dolutegraviiri farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega patsientide (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja sobivate tervete kontrollisikute osalusel. Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes dolutegraviiri ekspositsioon ligikaudu 40%. Languse mehhanism on teadmata. Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole rilpiviriini farmakokineetikat uuritud.

Rilpiviriin eritub neerude kaudu ebaolulises koguses. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tuleb dolutegraviiri/rilpiviriini kasutada ettevaatusega, sest neerufunktsiooni häirest tingitud muutunud imendumise, jaotumise ja/või metabolismi tõttu võib rilpiviriini plasmakontsentratsioon suurened. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tohib dolutegraviiri/rilpiviriini kombinatsioonis tugeva CYP3A inhibiitoriga kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles riskid. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole dolutegraviiri/rilpiviriini kasutamist uuritud. Kuna dolutegraviir ja rilpiviriin seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline, et neid saab olulisel määral eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Nii dolutegraviiri kui rilpiviriini metabolism ja eliminatsioon toimuvad peamiselt maksa kaudu. Dolutegraviiri 50 mg üksikannus manustati 8-le mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor B) patsiendile ja 8-le sobivale tervele täiskasvanud kontrollisikule. Samal ajal kui dolutegraviiri üldkontsentratsioon plasmas oli sarnane, täheldati mõõduka maksakahjustusega patsientidel seondumata dolutegraviiri ekspositsiooni suurenemist 1,5...2 korda tervete kontrollisikutega võrreldes.

Rilpiviriini uuringus, kus võrreldi kaheksat kerge maksakahjustusega (Child-Pugh skoor A) patsienti kaheksa sobiva kontrollisikuga ning kaheksat mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor B) patsienti kaheksa sobiva kontrollisikuga, oli rilpiviriini korduvannuste ekspositsioon kerge maksakahjustusega patsientidel 47% kõrgem ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel 5% kõrgem. Samas ei saa välistada, et farmakoloogiliselt aktiivse seondumata rilpiviriini ekspositsioon on mõõduka maksakahjustusega patsientidel märkimisväärselt suurenenud.

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel peab dolutegraviiri/rilpiviriini kasutama ettevaatusega. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh skoor C) mõju dolutegraviiri või rilpiviriini farmakokineetikale ei ole uuritud, seetõttu ei soovitata dolutegraviiri/rilpiviriini nendel patsientidel kasutada.

### *Sugu*

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid üksikkomponentidega läbi viidud uuringutest näitasid, et sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju dolutegraviiri või rilpiviriini farmakokineetikale.

### *Rass*

Rassist tingitud dolutegraviiri või rilpiviriini farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi ei ole tuvastatud.

### *Samaaegne B- või C-hepatiidi infektsioon*

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi näitas, et samaaegsel C-hepatiidi viirusinfektsioonil puudus kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri või rilpiviriini ekspositsioonile. Samaaegse B-hepatiidi infektsiooniga või HCV-vastast ravi vajavaid C-hepatiidiga patsiente ei kaasatud dolutegraviiri ja rilpiviriini kaksikravi uuringutesse.

### *Rasedus ja sünnitusjärgne periood*

Puuduvad farmakokineetilised andmed dolutegraviiri ja rilpiviriini kombinatsiooni kohta raseduse ajal. Piiratud hulgal andmete põhjal, mis saadi väikeselt arvult uuringus IMPAACT P1026 osalenud naistelt, kes said 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid kogu dolutegraviiri keskmised individuaalsed  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  ja  $C_{24h}$  väärtused vastavalt 26%, 37% ja 51% madalamad võrreldes sünnitusjärgse perioodiga; raseduse kolmanda trimestri jooksul olid  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  ja  $C_{min}$  väärtused vastavalt 25%, 29% ja 34% madalamad võrreldes sünnitusjärgse perioodiga (vt lõik 4.6).

Naistel, kes said raseduse teisel trimestril rilpiviriini annuses 25 mg üks kord ööpäevas, olid kogu rilpiviriini keskmised individuaalsed  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  ja  $C_{min}$  väärtused vastavalt 21%, 29% ja 35% madalamad võrreldes sünnitusjärgse perioodiga; raseduse kolmanda trimestri jooksul olid  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  ja  $C_{min}$  väärtused vastavalt 20%, 31% ja 42% madalamad võrreldes sünnitusjärgse perioodiga (vt lõik 4.6).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dolutegraviiri ja rilpiviriini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kui dolutegraviir ei olnud pikaajalistes loomkatsetes kartsinogeenne, siis rilpiviriin põhjustas hepatotsellulaarsete kasvajate sagenemist hiirtel, mis võib olla liigispetsiifiline.

#### Reproduktsoonitoksilisuse uuringud

Reproduktsoonitoksilisuse loomkatsetes läbis dolutegraviir platsentat.

Dolutegraviir ei mõjutanud isaste või emaste rottide fertiilsust ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 33 korda suuremad inimesel 50 mg manustamisel saavutatavast AUC ekspositsioonist.

Dolutegraviiri suukaudne manustamine tiinetele rottidele ei olnud toksiline emasloomale ega põhjustanud arengutoksilisust või teratogeensust (38-kordne inimesel 50 mg manustamisel saavutatav kliiniline ekspositsioon AUC alusel).

Dolutegraviiri suukaudne manustamine tiinetele küülikutele ei põhjustanud arengutoksilisust ega teratogeensust (0,56-kordne inimesel 50 mg manustamisel saavutatav kliiniline ekspositsioon AUC alusel).

Rilpiviriini katsetes rottide ja küülikutega ei ole leitud teratogeensust ega tõendeid olulise embrüo- või lootetoksilisuse kohta või toimet reproduktiivfunktsioonile ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid vastavalt 15 ja 70 korda suuremad inimestel soovitatava annusega 25 mg üks kord ööpäevas saavutatust.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti tuum

Mannitool (E421)  
Magneesiumstearaat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Povidoon (K29/32)  
Naatriumtärklisglükolaat  
Naatriumstearüülfumaraat  
Laktoosmonohüdraat  
Naatriumkroskarmelloos  
Povidoon (K30)  
Polüsorbaat 20  
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga

#### Tableti kate

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Desikanti mitte eemaldada.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged HDPE (suure tihedusega polüetüleenist) pudelid, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja mille suue on kaetud induktsioonkuumutusega suletud polüetüleenkattega. Igas pakendis on üks pudel, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja desikanti.

Mitmikpakendid sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolme 30 tabletiga pakendit). Igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas pakendis on desikant.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.mai 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP (AINULT ÜKSIKPAKENDID)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Juluca 50 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dolutegraviir/rilpiviriin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisateave vt pakendi infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Desikanti mitte eemaldada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1282/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

juluca

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP (AINULT MITMIKPAKENDID – *BLUE BOX*IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Juluca 50 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dolutedraviir/riipiviriin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutedraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutedraviirile, ja riipiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg riipiviriinile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisateave vt pakendi infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 90 tabletti (kolm 30 tabletiga pakendit)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Desikanti mitte eemaldada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1282/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

juluca

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA – MITMIKPAKENDI KOMPONENT)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Juluca 50 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dolutegraviir/rilpiviriin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisateave vt pakendi infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Desikanti mitte eemaldada.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1282/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

juluca

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Juluca 50 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
dolutegraviir/rilpiviriin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisateave vt pakendi infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Desikanti mitte eemaldada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Juluca 50 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid dolutegraviir/rilpiviriin

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Juluca ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Juluca võtmist
3. Kuidas Juluca't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Juluca't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Juluca ja milleks seda kasutatakse

Juluca on ravim, mis sisaldab kahte toimeainet, dolutegraviiri ja rilpiviriini, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse raviks. Dolutegraviir kuulub retroviirusvastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *integraasi inhibiitoriteks (INI-d)*, ja rilpiviriin kuulub retroviirusvastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NNRTI-d)*.

Juluca't kasutatakse HIV raviks täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest, kes võtavad teisi retroviirusvastaseid ravimeid ja kelle HIV-1 nakkus on olnud vähemalt 6 kuud kontrolli all. Juluca võib välja vahetada teie praegused retroviirusvastased ravimid.

Juluca hoiab HIV-viiruse hulga organismis madalal tasemel. See aitab säilitada CD4-rakkude arvu veres. CD4-rakud on sellist tüüpi valgeverelibleid, mis aitavad organismil nakkuse vastu võidelda.

#### 2. Mida on vaja teada enne Juluca võtmist

##### Ärge võtke Juluca't:

- kui olete dolutegraviiri või rilpiviriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge võtke Juluca't, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest need võivad mõjutada Juluca toimet:

- fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin; hulgiskleroosi ravim).
- karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krampide vältimiseks).
- rifampitsiin, rifapentiin (ravimid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks).
- omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool (ravimid, mida kasutatakse maohaavandite, kõrvetiste või reflukshaiguse ennetamiseks ja raviks).
- deksametasoon (kortikosteroid, mida kasutatakse paljude haigusseisundite, näiteks põletiku ja allergiliste reaktsioonide raviks), kui seda võetakse suukaudselt või süstitakse, välja arvatud üheannuseline ravi.

- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid (depressiooni korral kasutatav taimne preparaat).

Kui te võtate mõnda ülalloetletud ravimitest, küsige alternatiivsete ravimite kohta nõu oma arstilt.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### Allergilised reaktsioonid

Juluca sisaldab dolutegraviiri. Dolutegraviir võib põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsiooniks. Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Juluca võtmise ajal tähelepanu pöörata.

→ **Lugege teavet** „Allergilised reaktsioonid“ käesoleva infolehe lõigus 4.

#### Maksahaigused, sealhulgas B- ja/või C-hepatiit

Teavitage oma arsti sellest, kui teil on või on olnud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja/või C-hepatiit. Enne otsuse tegemist, kas tohite seda ravimit võtta, võib arst hinnata teie maksahaiguse raskust.

#### Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Mõnedel HIV-nakkuse vastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida muud seisundid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on:

- infektsioonide ja põletiku sümptomid;
- liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid.

Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Juluca võtmise ajal tähelepanu pöörata.

→ **Lugege teavet** „Muud võimalikud kõrvaltoimed“ käesoleva infolehe lõigus 4.

### **Lapsed ja noorukid**

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel või noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest ravimit ei ole nendel patsientidel uuritud.

### **Muud ravimid ja Juluca**

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

**Juluca't ei tohi võtta** koos teatud teiste ravimitega (vt „Ärge võtke Juluca't“ eespool lõigus 2).

Mõned ravimid võivad mõjutada Juluca toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Juluca võib samuti mõjutada teatud teiste ravimite toimet.

**Teavitage oma arsti** sellest, kui võtate mõnda ravimit *järgmisest loetelust*:

- metformiin, mida kasutatakse **diabeedi** raviks.
- ravimid, mis võivad põhjustada eluohtlikku südame rütmihäiret (*torsade de pointes*). Kuna seda võivad põhjustada mitmed erinevad ravimid, siis pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui te ei ole kindel.
- **antatsiidideks** nimetatud ravimid, mida kasutatakse **seedehäirete ja kõrvetiste** raviks. **Ärge võtke antatsiidi** 6 tunni jooksul enne Juluca võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Juluca võtmist (vt ka lõik 3 „Kuidas Juluca't võtta“).
- **kaltsiumipreparaate, rauapreparaate ja multivitamiini** tuleb võtta samaaegselt Juluca'ga söögi ajal. Kui te ei saa neid preparaate võtta samaaegselt Juluca'ga, **ärge võtke kaltsiumipreparaati, rauapreparaati või multivitamiini** 6 tunni jooksul enne Juluca võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Juluca võtmist (vt ka lõik 3 „Kuidas Juluca't võtta“).
- ravimid, mida nimetatakse **H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistideks** (näiteks tsimetidiin, famotidiin, nizatidiin, ranitidiin) ja kasutatakse mao- või **soolehaavandite** raviks või **maohappe tagasivoolust tingitud kõrvetiste leevendamiseks**. **Ärge võtke neid ravimeid** 12 tunni jooksul enne Juluca võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Juluca võtmist (vt ka lõik 3 „Kuidas Juluca't võtta“).

- igasugused ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks.
- rifabutiin, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste **bakteriaalsete infektsioonide** raviks. Kui te võtate rifabutiini, võib arst määrata teile rilpiviriini lisaannuse HIV-nakkuse raviks (vt lõik 3 „Kuidas Juluca’t võtta“).
- artemeeter/lumefantriin, mida kasutatakse **malaariasse** nakatumise vältimiseks.
- klaritromütsiin ja erütromütsiin, millega ravitakse **bakteriaalseid infektsioone**.
- metadoon, mida kasutatakse opioidsõltuvuse raviks.
- dabigatraaneteksilaat, mida kasutatakse **trombide** raviks või ennetamiseks.

→ Kui te võtate mõnda neist ravimitest, **teavitage oma arsti või apteekrit**. Teie arst võib otsustada, et vajate täiendavat kontrolli.

### Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

→ **Juluca kasutamine ei ole soovitatav. Pidage nõu oma arstiga.**

Kui Juluca’t võetakse rasestumise ajal või esimese kuue rasedusnädala jooksul, võib suurened ka risk teatud tüüpi vääraarengu, mida nimetatakse neuraaloru defektiks, näiteks *spina bifida* (lülisambalõhestus) tekkeks.

Kui te võite jääda rasedaks Juluca-ravi ajal:

→ **Rääkige oma arstiga** ja arutage, kas peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks kondoomi või antibeebipille.

Kui te jääte rasedaks või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst vaatab üle teie ravi. Ärge lõpetage Juluca kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, sest see võib olla kahjulik teile ja teie veel sündimata lapsele.

### Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Juluca koostisosa dolutegraviir võib erituda vähesel määral rinnapiima. Ei ole teada, kas teine koostisosa rilpiviriin võib erituda rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga..

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Juluca võib põhjustada pearinglust, väsimust või unisust ja muid tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

→ Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei ole kindel, kuidas Juluca teile mõjub.

### Juluca sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

## 3. Kuidas Juluca’t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Juluca soovitatav annus **on üks tablett üks kord ööpäevas**. Juluca’t **peab võtma söögi ajal**. Toit on tähtis selleks, et saavutada organismis õige ravimisisaldus. Valgurikas toitekokteil ei asenda sööki.
- Kogu annuse manustamise tagamiseks ei tohi tabletti närida, purustada ega poolitada.

### Rifabutiin

Teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatava ravimi rifabutiini toimel võib väheneda Juluca sisaldus organismis, mis muudab selle toime vähem tõhusaks.

Kui võtate rifabutiini, võib arst anda teile rilpiviriini lisaannuse. Võtke rilpiviriini tablett koos Juluca'ga.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet rifabutiini kasutamise kohta koos Juluca'ga.

#### Antatsiidid

Antatsiidid, mida kasutatakse seedehäirete ja kõrvetiste raviks, võivad takistada Juluca imendumist ja muuta selle toime vähem tõhusaks.

Ärge võtke antatsiidi 6 tunni jooksul enne Juluca võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Juluca võtmist.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet mao happesust vähendavate ravimite kasutamise kohta koos Juluca'ga.

#### Kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid või multivitamiinid

Kaltsiumipreparaadid, rauapreparaadid või multivitamiinid võivad takistada Juluca imendumist ja muuta selle toime vähem tõhusaks.

Kaltsiumipreparaate, rauapreparaate ja multivitamiine tuleb võtta samaaegselt Juluca'ga. Juluca't peab võtma söögi ajal.

Kui te ei saa neid preparaate võtta samaaegselt Juluca'ga, ärge võtke kaltsiumipreparaate, rauapreparaate või multivitamiine 6 tunni jooksul enne Juluca võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Juluca võtmist.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet kaltsiumipreparaatide, rauapreparaatide või multivitamiinide kasutamise kohta koos Juluca'ga.

#### H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid (näiteks tsimetidiin, famotidiin, nizatidiin, ranitidiin)

H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid võivad takistada Juluca imendumist ja muuta selle toime vähem tõhusaks.

Ärge võtke neid ravimeid 12 tunni jooksul enne Juluca võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Juluca võtmist.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet nende ravimite kasutamise kohta koos Juluca'ga.

#### **Kui te võtate Juluca't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate liiga palju Juluca tablette, **võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga**. Võimalusel näidake neile Juluca pakendit.

#### **Kui te unustate Juluca't võtta**

Kui märkate seda 12 tunni jooksul pärast Juluca tavalist manustamisaega, peate tableti sisse võtma niipea kui võimalik. Juluca tablett tuleb sisse võtta söögi ajal. Seejärel võtke järgmine annus nagu tavaliselt. Kui möödab on rohkem kui 12 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal.

→ **Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate vähem kui 4 tundi pärast Juluca võtmist, võtke veel üks tablett söögi ajal. Kui oksendate rohkem kui 4 tundi pärast Juluca võtmist, ei ole vaja uut tabletti võtta enne järgmise ettenähtud annuse manustamist.

#### **Ärge lõpetage Juluca võtmist ilma arstiga nõu pidamata**

Võtke seda ravimit senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki, **seega on väga tähtis rääkida arstile kõikidest tervisliku seisundi muutustest**.

#### **Allergilised reaktsioonid**

Juluca sisaldab dolutegraviiri. Dolutegraviir võib põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse *ülitundlikkusreaktsiooniks*. Seda esineb dolutegraviiri võtvatel inimestel aeg-ajalt (võib tekkida kuni ühel inimesel sajast). Kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud sümptomitest:

- nahalööve,
- kõrge kehatemperatuur (palavik),
- energiapuudus (väsimus),



- turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust,
  - lihas- või liigesvalu,
- **pöörduge otsekohe arsti poole.** Arst võib otsustada, et teeb analüüsid teie maksa- ja neerutalitluse või verepildi kontrollimiseks ning võib öelda, et lõpetaksite Juluca võtmise.

### Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel kümnest:**

- peavalu,
- pearinglus,
- kõhulahtisus,
- iiveldus,
- unehäired (unetus).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mida näitavad vereanalüüsid:

- maksaensüümide (aminotransferaaside) aktiivsuse suurenemine,
- kolesteroolisisalduse suurenemine,
- pankrease amülaasi (seedeensüümi) taseme tõus.

### Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel kümnest:**

- isutus,
- lööve,
- sügelus,
- oksendamine,
- kõhuvalu või ebamugavustunne kõhupiirkonnas,
- kehakaalu tõus
- kõhupuhitus (kõhugaasid),
- unisus,
- unehäired,
- ebataivalised unenäod,
- energiapuudus (väsimus),
- depressioon (sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne),
- rusutud meeleolu,
- ärevus,
- suukuivus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mida näitavad vereanalüüsid:

- lihasensüümide (kreatiinfosfokinaasi) aktiivsuse suurenemine,
- vere hüübimises osalevate vereliistakute arvu vähenemine,
- madal valgete vereliblede arv,
- hemoglobiinisalduse langus,
- triglütseriidide (teatud tüüpi vererasvade) sisalduse suurenemine,
- lipaasi (rasvade lõhustamises osaleva ensüümi) taseme tõus,
- bilirubiini (maksatalitluse näitaja) sisalduse suurenemine veres.

### Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel sajast:**

- allergiline (*ülitundlikkus*-) reaktsioon (vt „Allergilised reaktsioonid“ eespool antud lõigus),
- maksapõletik (*hepatiit*),
- enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme),
- paanikahäire
- liigesvalu,
- lihasvalu.

## Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel tuhandest**:

- maksapuudulikkus (nähtudeks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus või ebatavaliselt tume uriin).
- enesetapp (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme).

→ **Teatage kohe oma arstile**, kui teil esineb ükskõik milliseid vaimse tervise probleeme (lugege ka teiste vaimse tervise probleemide kohta eestpoolt).

## Teadmata

Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- põletiku- või infektsiooninähud ja sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad, higistamine (*immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom*).

## Muud võimalikud kõrvaltoimed

HIV kombinatsioonravi saavatel inimestel võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed.

## Infektsiooni- ja põletikunähud

Kaugelearenenud HIV-nakkusega (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Tekkida võivad infektsiooninähud, mida põhjustavad vanad „varjatud“ infektsioonid, mis uuesti ägenevad, kui organism nende vastu võitleb. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** ja mõned järgnevalt loetletud nähud:

- peavalu,
- kõhuvalu,
- hingamisraskus.

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem tugevamaks muutudes rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunhäired*). Autoimmuunhäirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomid võivad olla järgmised:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus) või värinad,
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine),
- nõrkus, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole.

**Kui teil tekivad ükskõik millised infektsiooninähud** või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

→ **Rääkige sellest otsekohe oma arstile**. Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid infektsioonivastaseid ravimeid.

## Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib suurema tõenäosusega tekkida patsientidel:

- kui nad on kombinatsioonravi saanud pikka aega;
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks;
- kui nad tarvitavad alkoholi;
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk;
- kui nad on ülekaalulised.

**Osteonekroosi sümptomid on:**

- liigesjäikus;
- liigesvalud (eriti puusas, põlves või õlas);
- liikumisraskused.

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

→ **Rääkige oma arstiga**.

### **Kehakaalu, vere lipiidide- ja glükoosisisalduse muutused**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Juluca't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna. Desikanti mitte eemaldada.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Juluca sisaldab**

- Toimeained on dolutegraviir ja rilpiviriin. Üks tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, povidoon (K29/32), naatriumtärklisglükolaat, naatriumstearüülfumaraat, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, povidoon (K30), polüsorbaat 20, mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga, polüvinüülalkohol-osaliselt hüdrolüüsitud, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172). Vt „Ärge võtke Juluca't“ ja „Juluca sisaldab laktoosi“ lõigus 2.
- See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **Kuidas Juluca välja näeb ja pakendi sisu**

Juluca õhukese polümeerikattega tabletid on roosad ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SV J3T“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on lastekindla korgiga suletud pudelites.

Iga pudel sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja desikanti niiskuse sidumiseks. Pärast pudeli avamist hoidke desikant pudelis ja ärge seda eemaldage.

Saadaval on ka mitmikpakendid, mis sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolme 30 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis saadaval.

### **Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV

**România**

ViiV Healthcare BV

Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.