

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

dolutegraviiri-rilpiviriinin ottamisesta, mutta dolutegraviiri-rilpiviriiniannosta ei tarvitse ottaa ennen kuin on tavanomaisen annostusohjelman mukaan seuraavan annoksen aika.

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, dolutegraviiri-rilpiviriiniä on käytettävä varoen, sillä rilpiviriinin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua munuaisten vajaatoiminnan seurauksena (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Käytettävissä ei ole tietoja dialyysipotilaiden hoidosta, mutta hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin ei odoteta vaikuttavan dolutegraviiri-rilpiviriinialtistukseen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Yliherkkyysreaktiot

Dolutegraviirihoidon aikana on raportoitu yliherkkyysreaktioita, joihin liittyi tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita. Dolutegraviiri-rilpiviriinin käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan yliherkkyysreaktioihin viittaavia merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esimerkiksi vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy maksaentsyymiarvojen kohoaminen, kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, lihas- tai nivelsärky, rakkulat, suun leesiot,

sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, eosinofilia tai angioedeema). Potilaan kliinistä tilaa sekä maksan aminotransferaasiarvoja ja bilirubiiniarvoa on seurattava. Ellei dolutegraviiri-rilpiviriinin käyttöä lopeteta heti, kun yliherkkysoireet ilmaantuvat, seurauksena saattaa olla hengenvaarallinen allerginen reaktio.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien ja painon kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Sydän ja verisuonisto

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

Opportunistiset infektiot

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

Osteonekroosi

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

Potilaat, joilla on B- tai C-hepatiitti

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

H₂-reseptorin salpaajat

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

Antasidit

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

Ravintolisät ja monivitamiinit

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

Metformiini

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

Immunorekonstituutio-oireyhtymä

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

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin farmakokinetiikkaan

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

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

Rilpiviriini metaboloituu pääosin CYP3A:n välityksellä. CYP3A-toimintaa indusoivat tai estävät lääkevalmisteet voivat siis vaikuttaa rilpiviriiniin puhdistumaan (ks. kohta 5.2). Dolutegraviiri-rilpiviriiniin samanaikainen anto CYP3A-toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää rilpiviriiniin pitoisuutta plasmassa, mikä voi heikentää dolutegraviiri-rilpiviriiniin terapeuttista tehoa (ks. taulukko 1). Dolutegraviiri-rilpiviriiniin samanaikainen anto CYP3A-toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa rilpiviriiniin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, dolutegraviiri-rilpiviriiniin ja vahvan CYP3A:n estäjän yhdistelmää saa käyttää vain, jos hyöty ylittää riskin (ks. kohta 4.2).

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

Dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

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

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

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

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

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

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

Yhteisvaikutustaulukko

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

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

| Lääkkeet lääkeaine-ryhmittäin | Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%) | Yhteiskäyttöä koskevat suositukset |
|---|---|--------------------------------------|
| Antiviraaliset vaikuttavat aineet | | |
| Tenofoviiri-disoproksiili / Dolutegraviiri ¹ | Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Tenofoviiri-disoproksiili / Rilpiviriini ^{1,2} | Tenofoviiri ↔ Rilpiviriini AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Tenofoviiri AUC ↑ 23 % C _{min} ↑ 24 % C _{max} ↑ 19 % | |
| Tenofoviiri-alafenamidi / Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Tenofoviiri-alafenamidi / Rilpiviriini ¹ | Rilpiviriini ↔ | |
| Lamivudiini/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Lamivudiini/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu) | |
| Entekaviiri/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Entekaviiri/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu) | |
| Daklatasviiri/ Dolutegraviiri ¹ | Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Daklatasviiri/ Rilpiviriini | Daklatasviiri ↔ | |

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| | Rilpiviriini ↔ | |
| Simepreviiri/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Simepreviiri/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25 % C _{max} ↔ Simepreviiri ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10 % | |
| Sofosbuviriini/ Dolutegraviiri ¹ | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Sofosbuviriini/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuviriini ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21 % Sofosbuviriinin metaboliitti GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ | |
| Ledipasviiri/ Sofosbuviriini/ Dolutegraviiri ¹ | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Ledipasviiri/ Sofosbuviriini/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ AUC ↓ 5 % C _{min} ↓ 7 % C _{max} ↓ 3 % Ledipasviiri ↔ AUC ↑ 2 % C _{min} ↑ 2 % C _{max} ↑ 1 % Sofosbuviriini ↔ AUC ↑ 5 % C _{max} ↓ 4 % Sofosbuviriinin metaboliitti GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C _{min} ↑ 10 % C _{max} ↑ 8 % | |
| Sofosbuviriini/ Velpatasviiri/ Dolutegraviiri ¹ | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Sofosbuviriini/ Velpatasviiri/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ AUC ↔ | |

| | | |
|---|--|---|
| | $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Sofosbuviriiri \leftrightarrow AUC \leftrightarrow $C_{max} \leftrightarrow$ Sofosbuviriinin metaboliitti GS-331007 \leftrightarrow AUC \leftrightarrow $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Velpatasviiri \leftrightarrow AUC \leftrightarrow $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ | |
| Ribaviriini/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri \leftrightarrow (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Ribaviriini/ Rilpiviriini | Rilpiviriini \leftrightarrow (Ei tutkittu) | |
| Muut vaikuttavat aineet | | |
| <i>Rytmihäiriölääkkeet</i> | | |
| Digoksiini/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri \leftrightarrow (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Digoksiini/Rilpiviriini ¹ | Rilpiviriini \leftrightarrow Digoksiini AUC \leftrightarrow C_{min} ei saatavilla $C_{max} \leftrightarrow$ | |
| <i>Epilepsialääkkeet</i> | | |
| Karbatsepiini/ Dolutegraviiri ¹ | Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % $C\tau$ ↓ 73 % | Metaboliala indusoivat aineet voivat pienentää merkittävästi dolutegraviirin/rilpiviriinin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa terapeuttisen tehon menettämiseen. Dolutegraviiri-rilpiviriinin samanaikainen käyttö tällaisten metaboliala indusoivien aineiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Karbatsepiini/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkittävästi (CYP3A-entsyymien induktio). | |
| Okskarbatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↓ Ei tutkittu. UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä; samankaltainen altistumisen pieneneminen kuin on havaittu karbatsepiinin kanssa on odotettavissa. | Metaboliala indusoivat aineet voivat pienentää merkittävästi dolutegraviirin/rilpiviriinin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa terapeuttisen tehon menettämiseen. Dolutegraviiri-rilpiviriinin samanaikainen käyttö tällaisten metaboliala indusoivien aineiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Okskarbatsepiini Fenytoiini | Rilpiviriini ↓ | |

| | | |
|--|---|---|
| Fenobarbitaali/ Rilpiviriini | Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkittävästi (CYP3A-entsyymien induktio). | |
| <i>Atsolirakenteiset sienilääkkeet</i> | | |
| Ketokonatsoli/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Ketokonatsoli/ Rilpiviriini ^{1,2} | Rilpiviriini AUC ↑ 49 % C _{min} ↑ 76 % C _{max} ↑ 30 % (CYP3A-entsyymien esto). Ketokonatsoli AUC ↓ 24 % C _{min} ↓ 66 % C _{max} ↔ (CYP3A-toiminnan induktio tutkimuksessa käytetyn suuren rilpiviriiniannoksen vuoksi). | |
| Flukonatsoli Itrakonatsoli Isavukonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Flukonatsoli Itrakonatsoli Isavukonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↑ Ei tutkittu. Voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden suurenemiseen (CYP3A-entsyymien esto). | |
| <i>Rohdosvalmisteet</i> | | |
| Mäkikuisma/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↓ Ei tutkittu. UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneminen on todennäköistä; samankaltainen altistumisen pieneminen kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa on odotettavissa. | Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkittävään pienemiseen. Tämä voi johtaa dolutegraviiri-rilpiviriinin terapeuttisen tehon menetykseen. Dolutegraviiri-rilpiviriinin samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Mäkikuisma/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkittävästi (CYP3A-entsyymien induktio). | |
| <i>Kaliumkanavan salpaajat</i> | | |

| | | |
|---|--|--|
| Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)/Dolute graviiri | Fampridiini ↑ | Samanaikainen käyttö dolutegraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohtauksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö dolutegraviiri-rilpiviriinin kanssa on vasta-aiheista (kts. kohta 4.3). |
| <i>Protonipumpun estäjät</i> | | |
| Omepratsoli Lansopratsoli Rabepratsoli Pantopratsoli Esomepratsoli/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Samanaikainen anto voi pienentää plasman rilpiviriinipitoisuutta merkitsevästi. Tämä voi johtaa dolutegraviiri-rilpiviriinin terapeutin tehon menetykseen. Dolutegraviiri-rilpiviriinin samanaikainen anto protonipumpun estäjien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Omepratsoli/ Rilpiviriini ^{1,2} | Rilpiviriini AUC ↓ 40 % C _{min} ↓ 33 % C _{max} ↓ 40 % (imeytyminen vähenee mahalaukun pH-arvon suurenemisen vuoksi). | |
| | Omepratsoli AUC ↓ 14 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↓ 14 % | |
| Lansopratsoli Rabepratsoli Pantopratsoli Esomepratsoli/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkitsevästi (imeytyminen vähenee mahalaukun pH-arvon suurenemisen vuoksi). | |
| <i>H₂-reseptorin antagonistit</i> | | |
| Famotidiini Simetidiini Nitsatidiini Ranitidiini/ Dolutegraviiri | Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Dolutegraviiri-rilpiviriinin ja H ₂ -reseptorin antagonistien yhdistelmän käyttö vaatii erityistä varovaisuutta. Vain kerran vuorokaudessa otettavia H ₂ -reseptoriantagonisteja voidaan käyttää. |
| Famotidiini/ Rilpiviriini ^{1,2} 40 mg:n kerta-annos otettuna 12 tuntia ennen rilpiviriinia | Rilpiviriini AUC ↓ 9 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔ | H ₂ -reseptorin antagonistit tulisi ottaa selvästi erillään dolutegraviiri-rilpiviriinistä (vähintään 4 tuntia dolutegraviiri-rilpiviriinin jälkeen tai vähintään 12 tuntia ennen dolutegraviiri-rilpiviriiniä). |
| Famotidiini/ Rilpiviriini ^{1,2} 40 mg:n kerta-annos otettuna 2 tuntia ennen rilpiviriinia | Rilpiviriini AUC ↓ 76 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↓ 85 % | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Famotidiini/ Rilpiviriini^{1,2} 40 mg:n kerta-annos otettuna 4 tuntia rilpiviriinin jälkeen</p> <p>Simetidiini Nitsatidiini Ranitidiini/ Rilpiviriini</p> | <p>(imeytyminen vähenee mahalaukun pH-arvon suurenemisen vuoksi).</p> <p>Rilpiviriini AUC ↑ 13 % C_{min} ei saatavilla C_{max} ↑ 21 %</p> <p>Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkitsevästi (imeytyminen vähenee mahalaukun pH- arvon suurenemisen vuoksi).</p> | |
| <i>Antasidit ja ravintolisät</i> | | |
| <p>Antasidit (esim. alumiinimagnesium- hydroksidi ja/tai kalsiumkarbonaatti)/ Dolutedraviiri¹</p> <p>Antasidit (esim. alumiinimagnesium- hydroksidi ja/tai kalsiumkarbonaatti)/ Rilpiviriini</p> | <p>Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % C₂₄ ↓ 74 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p> <p>Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkitsevästi (imeytyminen vähenee mahalaukun pH- arvon suurenemisen vuoksi).</p> | <p>Dolutedraviiri-rilpiviriinin ja antasidien yhdistelmän käyttö vaatii erityistä varovaisuutta. Antasidit tulisi ottaa selvästi erillään dolutedraviiri-rilpiviriinistä (vähintään 6 tuntia ennen dolutedraviiri-rilpiviriiniä tai vähintään 4 tuntia dolutedraviiri-rilpiviriinin jälkeen).</p> |
| <p>Kalsiumvalmisteet/ Dolutedraviiri¹</p> | <p>Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C₂₄ ↓ 39 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p> | <p>Dolutedraviiri-rilpiviriinin ja ravintolisien yhdistelmän käyttö vaatii erityistä varovaisuutta. Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet on otettava samaan aikaan dolutedraviiri-rilpiviriinin kanssa aterian yhteydessä.</p> |
| <p>Rautavalmisteet/ Dolutedraviiri¹</p> | <p>Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C₂₄ ↓ 56 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p> | <p>Jos kalsium- tai rautalisää tai monivitamiinivalmistetta ei voida ottaa samaan aikaan dolutedraviiri-rilpiviriinin kanssa, nämä lisät tulisi ottaa selvästi erillään dolutedraviiri- rilpiviriinistä (vähintään 6 tuntia ennen dolutedraviiri-rilpiviriiniä tai 4 tuntia sen jälkeen).</p> |
| <p>Monivitamiini- valmisteet/ Dolutedraviiri¹</p> | <p>Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C₂₄ ↓ 32 % (Kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa).</p> | |
| <i>Kortikosteroidit</i> | | |

| | | |
|---|---|---|
| Prednisoni/ Dolutedraviiri ¹ | Dolutedraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 % | Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. |
| Prednisoni/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu) | |
| Deksametasoni/ Dolutedraviiri | Dolutedraviiri ↔ (Ei tutkittu) | Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkittävästi pieneneeseen. Tämä voi johtaa dolutedraviiri-rilpiviriinin terapeuttisen tehon menetykseen. Dolutedraviiri-rilpiviriinin samanaikainen anto systeemisen deksametasonin kanssa on vasta-aiheista (ellei kyseessä ole kerta-annoshoito), ks. kohta 4.3. Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava etenkin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. |
| Deksametasoni/ Rilpiviriini (systeeminen käyttö, ellei kyseessä ole kerta-annoshoito) | Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän annosriippuvaisesti (CYP3A-entsyymien induktio). | |
| <i>Diabeteslääkkeet</i> | | |
| Metformiini/ Dolutedraviiri ¹ | Metformiini ↑ AUC ↑ 79 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↑ 66 % | Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun dolutedraviiri-rilpiviriinin anto yhdessä metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiiniannoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutedraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks. kohta 4.4). |
| Metformiini/ Rilpiviriini ¹ | Metformiini AUC ↔ C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔ | |
| <i>Mykobakteerilääkkeet</i> | | |
| Rifampisiini/ Dolutedraviiri ¹ | Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio). | Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkittävästi pieneneeseen. Tämä voi johtaa dolutedraviiri-rilpiviriinin terapeuttisen tehon menetykseen. Dolutedraviiri-rilpiviriinin samanaikainen anto rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Rifampisiini/ Rilpiviriini ^{1,2} | Rilpiviriini AUC ↓ 80 % C _{min} ↓ 89 % C _{max} ↓ 69 % (CYP3A-entsyymien induktio). Rifampisiini AUC ↔ C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔ 25-desasetyyli-rifampisiini AUC ↓ 9 % C _{min} ei saatavilla C _{max} ↔ | |
| Rifabutiini/ Dolutedraviiri ¹ | Dolutedraviiri ↔ AUC ↓ 5 % | Samanaikainen anto johtaa todennäköisesti plasman rilpiviriinipitoisuuden pieneneeseen merkittävästi (CYP3A-entsyymien induktio). Kun |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Rifabutiini/ Rilpiviriini¹ 300 mg kerran vuorokaudessa²</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (+ 25 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa)</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (+ 50 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa)</p> | <p>C_{max} ↑ 16 % C_{τ} ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio).</p> <p>Rifabutiini AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>25-<i>O</i>-desasetyyli-rifabutiini AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Rilpiviriini AUC ↓ 4 2% C_{min} ↓ 48 % C_{max} ↓ 31 %</p> <p>Rilpiviriini AUC ↑ 16 %* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43 %*</p> <p>* verrattuna pelkkään 25 mg:n rilpiviriini- annokseen kerran vuorokaudessa</p> <p>(CYP3A-entsyymien induktio).</p> | <p>Julucaa käytetään samanaikaisesti rifabutiinin kanssa, on Juluca-annoksen yhteydessä otettava päivittäin ylimääräinen 25 mg:n rilpiviriinitabletti koko samanaikaisen rifabutiinihoidon ajan (tätä annosmuutosta varten on saatavilla erillinen rilpiviriinivalmiste, ks. kohta 4.2).</p> |
| <p>Rifapentiini/ Dolutegraviiri</p> <p>Rifapentiini/ Rilpiviriini</p> | <p>Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu)</p> <p>Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuden voidaan odottaa pienenevän merkittävästi.</p> | <p>Samanaikainen anto voi johtaa plasman rilpiviriinipitoisuuden merkittävästi pieneneeseen. Tämä voi johtaa dolutegraviiri-rilpiviriinin terapeuttisen tehon menetykseen (CYP3A-entsyymien induktio). Dolutegraviiri-rilpiviriinin samanaikainen anto rifapentiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> |
| <p><i>Malarialääkkeet</i></p> | | |
| <p>Artemeetteri/ Lumefantriini/ Dolutegraviiri</p> <p>Artemeetteri/ Lumefantriini/ Rilpiviriini</p> | <p>Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)</p> <p>Rilpiviriini ↓ Ei tutkittu. Rilpiviriinialtistuksen odotetaan pienenevän (CYP3A-entsyymien induktio).</p> | <p>Dolutegraviiri-rilpiviriinin ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmän käyttö vaatii varovaisuutta.</p> |
| <p>Atovakoni/ Proguanili/ Dolutegraviiri</p> | <p>Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)</p> <p>Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu).</p> | <p>Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.</p> |

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

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

| | | |
|---|---------------------------------|--|
| Vardenafiili Tadalafil/ Rilpiviriini | Rilpiviriini ↔ (Ei tutkittu) | |
|---|---------------------------------|--|

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

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

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava dolutegraviiriin (yksi Julucan vaikuttavista aineista, ks. jäljempänä) mahdollisesti liittyvästä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskistä, ja heidän kanssaan on keskusteltava tehokkaista ehkäisymenetelmistä.

Jos nainen suunnittelee raskautta, hänen kanssaan on keskusteltava Juluca-hoidon jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.

Raskaus

Dolutegraviiri- ja rilpiviriinialtistuksen todettiin olevan pienempi raskauden aikana (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Vaiheen 3 tutkimuksissa pienemmällä rilpiviriinialtistuksella, joka vastasi raskauden aikana havaittua tilannetta, oli yhteys hoidon virologisen epäonnistumisen riskin suurentumiseen. Julucan käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Kaksoislääkityksen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu raskauden aikana.

Botswanassa toteutetussa ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa todettiin, että hermostoputken sulkeutumishäiriöiden määrä suurenee hieman. Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 7 tapausta 3 591 synnytyksen aineistossa (0,19 %; 95 % lv 0,09 %; 0,40 %). Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa muuta kuin dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 21 tapausta 19 361 synnytyksen aineistossa (0,11 %; 95 % lv 0,07 %; 0,17 %).

Yleisessä populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntyneellä lasta kohti (0,05–0,1 prosenttia). Useimmat hermostoputken kehityshäiriöt tapahtuvat alkionkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (noin 6 viikon kuluessa viimeisistä kuukautisista).

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) analysoidut tiedot yli 600 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskausaikana, eivät viittaa merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen. Tiedot eivät kuitenkaan vielä riitä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin arviointiin.

Dolutegraviirin lisääntymistoksikologisissa eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Tiedot yli tuhannesta lapsesta, joiden äidit altistuivat dolutegraviirille raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, eivät viittaa siihen, että sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvan toksisuuden riski olisi suurentunut.

Dolutedraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutedraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutedraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoa.

Rilpiviriinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö rilpiviriini ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat eläinkokeista saadut toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että rilpiviriini erittyy maitoon. Dolutedraviiri erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon (dolutedraviirin rintamaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutedraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin ei ole riittävästi tietoa.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Julucan yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (kliinisissä tutkimuksissa, ks. kohta 5.1) olivat ripuli (2 %) ja päänsärky (2 %).

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

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuustietokannan tietolähteisiin kuuluu kaksi identtistä, satunnaistettua, avointa tutkimusta SWORD-1 ja SWORD-2 (ks. kohta 5.1), yksittäisiä komponentteja sisältäviä yhdistettyjä tietoja ja markkinoille tulon jälkeisiä tietoja.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen todetut haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys Julucan vaikuttaviin aineisiin, on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$,

< 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), hyvin harvinainen (< 1/10\ 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muutokset biokemiallisissa laboratorioarvoissa

Dolutegraviiria tai rilpiviriinia käytettäessä on todettu seerumin kreatiniiniarvon nousua hoidon ensimmäisellä viikolla, kun samanaikaisesti on käytetty muita retroviruslääkevalmisteita. Seerumin kreatiniiniarvon nousua esiintyi dolutegraviiri-rilpiviriinihoidon ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana, ja se pysyi vakaana koko 148 viikon jakson ajan. 148 viikon hoidon jälkeen todettu keskimuutos lähtötasosta oli 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (keskihajonta 10,4 $\mu\text{mol/l}$). Muutokset liittyvät aktiivisen kuljetuksen estymiseen eikä niitä pidetä kliinisesti merkityksellisinä, koska ne eivät kuvaa glomerulusten suodatusnopeuden muutosta.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

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

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

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

Ihmisen seerumin ja seerumin proteiinien vaikutus

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa proteiinin kerrannaissiirtymä (fold shift) oli 75-kertainen (keskiarvo), minkä seurauksena proteiinikorjattu IC₉₀ oli 0,064 µg/ml.

Rilpiviriinin antiviraalisen vaikutuksen todettiin heikentyvän happaman alfa-1-glykoproteiinin (1 mg/ml), ihmisen seerumialbumiinin (45 mg/ml) ja 50 % ihmisseerumin yhteydessä. IC₅₀-suhteiden mediaanit olivat tällöin 1,8, 39,2 ja 18,5.

Resistenssi

Resistenssi in vitro

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

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

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

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

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

Resistenssi in vivo

SWORD-1-tutkimuksen (201636) ja SWORD-2-tutkimuksen (201637) yhdistettyjen vertailutietojen perusteella kahdella dolutegraviiriin ja rilpiviriinin yhdistelmää saaneella tutkittavalla ja kahdella aiemman retroviruslääkeyhdistelmän (CAR) käyttöä jatkaneella tutkittavalla todettiin vahvistettu hoidon virologinen epäonnistuminen, joka johti hoidon lopettamiskriteerien täyttymiseen viikkoon 48

mennessä. Vahvistettu hoidon virologinen epäonnistuminen, joka johti hoidon lopettamiseen, todettiin yhteensä 11:llä dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmää saaneella tutkittavalla viikkoon 148 mennessä (ks. taulukko 3). NNRTI-hoitoon liittyvät E138E/A- ja M230M/L-substituutiot todettiin kolmella ja kahdella tutkittavalla hoidon lopettamishetkellä.

Taulukko 3: Yhteenveto resistenssistä lääkeryhmittäin tutkittavilla, joilla vahvistettu hoidon virologinen epäonnistuminen johti hoidon lopettamiseen SWORD-tutkimusten varhaisessa ja myöhemmässä hoidon vaihtovaiheessa

| Hoito / Altistus hoidolle (viikkoa)* | HIV-1-RNA (kopiota/ml) (ajankohta) | | Mutaatiot lääkeryhmittäin mutaatio (kerrannaismuutos)*** | | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------|-----------------|---|
| | | | Integraasin estäjä | | NNRTI | |
| | SVW | CVW** | BL | VW | BL | VW |
| DTG+RPV / 36 | 88 (vk 24) | 466 (vk 24, ylim. k.) | G193E | G193E (1,02) | ei | ei |
| DTG+RPV / 47 | 1,059,771 (vk 36) | 1 018 (vk 36, ylim. k.) | ei | ei | ei | K101K/E (0,75) |
| DTG+RPV / 21 | 162 (vk 64) | 217 (vk 76) | L74I | ei ilm. | V108I | ei ilm. |
| DTG+RPV / 17 | 833 (vk 64) | 1 174 (vk 64, ylim. k.) | N155N/H G163G/R | V151V/I (ei ilm.) | ei | ei |
| DTG+RPV / 88 | 278 (vk 76) | 2 571 (vk 88) | ei | ei | ei | E138E/A (1,61) |
| DTG+RPV / 92 | 147 (vk 88) | 289 (vk 88, ylim. k.) | ei test. | ei | ei ilm. | K103N (5,24) |
| DTG+RPV / 105 | 280 (vk 88) | 225 (vk 100) | ei | ei | ei | ei |
| DTG+RPV / 105 | 651 (vk 100) | 1 105 (vk 100, ylim. k.) | G193E | ei ilm. | K101E, E138A | K101E, E138A, M230M/ L (31) |
| DTG+RPV / 120 | 118 (vk 112) | 230 (vk 112, ylim. k.) | E157Q G193E, T97T/A | E157Q, G193E (1,47) | ei | M230M/ L (2) |
| DTG+RPV / 101 | 4 294 (vk 136) | 7 247 (vk 136, ylim. k.) | ei ilm. | ei ilm. | ei ilm. | E138A, L100L/I (4,14) |

* Yhden tutkittavan resistenssitestaus epäonnistui hoidon virologisen epäonnistumisen yhteydessä, minkä takia tiedot eivät ole mukana taulukossa.
** CVW-kriteerit täyttyivät, jos viruskuorma oli kahdesti peräkkäin ≥ 50 kopiota/ml päivän 1 jälkeen ja jälkimmäisellä kerralla > 200 kopiota/ml.
*** Lähtötilanteen määrittäminen sisältää vain genotyypitiedot, ei fenotyypitietoja.

CAR = aiempi retroviruslääkeyhdistelmä; DTG+RPV = dolutegraviiriin ja rilpiviriiniin yhdistelmä

SVW = hoidon epäiltyyn virologiseen epäonnistumiseen perustuvat hoidon lopettamiskriteerit täyttyivät; CVW = hoidon vahvistettuun virologiseen epäonnistumiseen perustuvat hoidon lopettamiskriteerit täyttyivät; BL = lähtötilanteen resistenssitestauksen tulokset; VW = resistenssitestauksen tulokset, kun CVW-kriteerit ovat täyttyneet; ”ylim. k.” = ylimääräinen käynti; ”ei test.” = lähtötilanteessa ei tehty testausta, sillä PBMC-/kokoverinäytteitä ei otettu; ”ei” = resistenssiä ei havaittu; ”ei ilm.” = tietoja ei ole ilmoitettu, sillä määrittäminen on epäonnistunut tai näytettä ei ole saatavilla.

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

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

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

Ristiresistenssi

Kohdennettu INI-mutantivirusta

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

Kohdennettu NNRTI-mutantivirus

67 rekombinantin HIV-1-laboratoriokannan paneelissa, jonka viruskannoissa oli yhden aminohapon substituutio NNRTI-resistenssiin liittyvissä käänteiskopioijaentsyymikohdissa – esimerkiksi jompikumpi yleisimmistä substituutioista K103N ja Y181C – rilpiviriinilla todettiin olevan antiviraalista tehoa (kerrannaisuusmuutos \leq biologinen raja-arvo) 64 kantaan (96 %). Yhden aminohapon mutaatioita, joiden yhteydessä herkkyys rilpiviriinille heikkeni, olivat K101P, Y181I ja Y181V.

K103N-substituutio ei yksinään heikentänyt viruksen herkkyyttä rilpiviriinille, mutta K103N ja L100I yhdessä esiintyessään johtivat 7-kertaisesti heikentyneeseen herkkyyteen rilpiviriinille.

Kun kaikki saatavilla olevat *in vitro*- ja *in vivo* -tiedot otetaan huomioon, seuraavien aminohappo-substituutioiden esiintyminen lähtötilanteessa vaikuttaa todennäköisesti rilpiviriinin tehoon: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I tai M230L.

Rekombinantit kliiniset isolaatit

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

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

Aiemmin hoitamattomat aikuiset HIV-1-potilaat

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

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Retroviruslääkkeiden yhdistelmä-lääkityksestä (johon kuului 2 NRTI-lääkettä ja joko integraasinestäjä, NNRTI-lääke tai proteaasinestäjä) kaksilääkehoitoon eli dolutegraviirin (50 mg) ja rilpiviriinin (25 mg) yhdistelmähoitoon siirtymisen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa identtisessä 48 viikon pituisessa satunnaistetussa, avoimessa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa ja vertailukelpoisuutta eli noninferioriteettia arvioineessa monikeskustutkimuksessa eli tutkimuksissa SWORD-1 (201636) ja SWORD-2 (201637). Mukaan otettiin ensimmäistä tai toista retroviruslääkitystään käyttäneitä

tutkittavia, joilla ei ollut anamneesissa hoidon virologista epäonnistumista eikä epäiltyä eikä tiedossa olevaa resistenssiä millekään retroviruslääkkeelle ja joilla virologinen suppressio (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) oli pysynyt stabiilina vähintään 6 kuukauden ajan ennen seulontaa. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 jatkamaan aiempaa retroviruslääkitystään tai siirtymään kerran vuorokaudessa otettavaan kaksilääkehoitoon eli dolutegraviiriin ja rilpiviriinin yhdistelmähoitoon. SWORD-tutkimusten ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, lähtöryhmien mukainen tutkimuslääkkeelle altistunut populaatio eli ITT-E-populaatio).

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

Yhdistettyjen tietojen ensisijaisessa analyysissä todettiin, että dolutegraviiriin ja rilpiviriinin yhdistelmä oli vertailukelpoinen tutkittavien aiemman retroviruslääkityksen kanssa. Molemmissa hoitoryhmissä 95 % tutkittavista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli plasman HIV-1-RNA-määrät olivat < 50 kopiota/ml viikolla 48 Snapshot-algoritmin mukaan (taulukko 4).

Taulukossa 4 esitetään SWORD-1- ja SWORD-2-tutkimusten yhdistettyihin tietoihin perustuvat tiedot ensisijaisesta päätetapahtumasta sekä muita hoitotulostietoja (mm. tietoja lähtötilanteen keskeisten kovariaattien mukaan esitetyistä hoitotuloksista).

Taulukko 4: Satunnaistetun hoidon virologiset hoitotulokset viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

| | SWORD-1- ja SWORD-2-tutkimusten yhdistetyt tiedot*** | |
|--|---|--|
| | DTG + RPV N = 513 n (%) | Aiempi retroviruslääkitys N = 511 n (%) |
| HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml | 486 (95 %) | 485 (95 %) |
| Hoitojen ero* | -0,2 (-3,0; 2,5) | |
| Ei virologista vastetta** | 3 (< 1 %) | 6 (1 %) |
| <u>Syyt</u> | | |
| Ikkunan ajankohdan tiedoissa määrä ei < 50 kopiota/ml | 0 | 2 (< 1 %) |
| Lopetettu tehottomuuden vuoksi | 2 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
| Lopetettu muista syistä tilanteessa, jossa määrä ei ollut < 50 kopiota/ml | 1 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| Retroviruslääkitystä muutettu | 0 | 1 (< 1 %) |
| Ei virologisia tietoja viikon 48 ikkunasta | 24 (5 %) | 20 (4 %) |
| <u>Syyt</u> | | |
| Tutkimus/tutkimusvalmiste keskeytetty häiritsevän tapahtuman tai kuoleman vuoksi | 17 (3 %) | 3 (< 1 %) |
| Tutkimus/tutkimusvalmiste keskeytetty muista syistä | 7 (1 %) | 16 (3 %) |
| Tietoja puuttuu ikkunan ajalta, kuitenkin mukana tutkimuksessa | 0 | 1 (< 1 %) |
| HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml lähtötilanteen kovariaattien mukaan esitettynä | | |
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (soluja/mm³) | | |
| < 350 | 51/58 (88 %) | 46/52 (88 %) |
| ≥ 350 | 435/455 (96 %) | 439/459 (96 %) |

| | | |
|---|----------------|----------------|
| Lähtötilanteen kolmannen hoitolääkkeen lääkeryhmä | | |
| Integraasin estäjä | 99/105 (94 %) | 92/97 (95 %) |
| NNRTI | 263/275 (96 %) | 265/278 (95 %) |
| Proteaasinestäjä | 124/133 (93 %) | 128/136 (94 %) |
| Sukupuoli | | |
| Mies | 375/393 (95 %) | 387/403 (96 %) |
| Nainen | 111/120 (93 %) | 98/108 (91 %) |
| Etninen tausta | | |
| Valkoinen | 395/421 (94 %) | 380/400 (95 %) |
| Afroamerikkalainen/afrikkalaistaustainen/muu | 91/92 (99 %) | 105/111 (95 %) |
| Ikä (v) | | |
| < 50 | 350/366 (96 %) | 348/369 (94 %) |
| ≥ 50 | 136/147 (93 %) | 137/142 (96 %) |
| <p>* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan, arvioinnissa käytetty vertailukelpoisuuden marginaalia - 8%.</p> <p>** Dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmän vertailukelpoisuus tutkittavien aiemman retroviruslääkityksen kanssa eli niiden tutkittavien osuus, joilla virologista vastetta ei saavutettu, osoitettiin käyttäen vertailukelpoisuuden marginaalia 4 %. Korjattu ero (95 %:n lv) -0,6 (-1,7; 0,6).</p> <p>*** Yhdistettyjen tietojen analyysin tulokset vastaavat tutkimusten tuloksia erikseen tarkasteltuina. Ensisijaisen päätetapahtuman (plasman HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml viikolla 48 Snapshot-algoritmin mukaan) saavuttaneiden tutkittavien osuuksien ero DTG+RPV-ryhmän ja aiempaa retroviruslääkitystään jatkaneen ryhmän välillä oli SWORD-1-tutkimuksessa -0,6 (95 %:n lv -4,3; 3,0) ja SWORD-2-tutkimuksessa 0,2 (95 %:n lv -3,9; 4,2). Vertailukelpoisuuden raja-arvoksi oli etukäteen asetettu -10 %.</p> <p>N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä DTG+RPV = dolutegraviiri ja rilpiviriini; NNRTI = ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymiin estäjä</p> | | |

Yhdistettyjen SWORD-1- ja SWORD-2-tutkimusten tietojen perusteella 84 %:lla tutkimuksen alusta lähtien dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmää saaneista tutkittavista plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 148 Snapshot-algoritmin mukaan. Tutkittavista, jotka jatkoivat aluksi aiemman retroviruslääkeyhdistelmänsä käyttöä ja siirtyivät dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmään viikolla 52, 90 %:lla plasman HIV-1-RNA-määrä oli viikolla 148 Snapshot-algoritmin mukaan < 50 kopiota/ml. Määrä oli verrattavissa tutkimuksen alusta lähtien dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmää saaneiden tutkittavien vasteprosenttiin (89 %) viikolla 100 (altistuksen kesto samaa luokkaa).

Vaikutukset luustoon

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

Raskaus

Dolutegraviirin ja rilpiviriinin yhdistelmän käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla teho- eikä turvallisuustietoja. Rilpiviriinin ja peruslääkityksen yhdistelmää arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa (19 naista) toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että kokonaisaltistus (AUC) retroviruslääkityksen osana käytetylle rilpiviriinille oli raskauden aikana noin 30 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa). 12 tutkittavaa suoritti tutkimuksen loppuun, ja 10 heistä oli tutkimuksen päättymishetkellä virussuppressiossa. Muilla 2 tutkittavalla todettiin viruskuorman suurentumista synnytyksen jälkeen. 1 tutkittavan kohdalla tämän epäiltiin johtuvan puutteellisesta hoitoon sitoutumisesta. Tutkimuksen loppuun saattaneille äideille syntyneiden lasten HIV-status oli tiedossa yhteensä 10 tapauksessa.

Yhdessä näistä tapauksista virus ei tarttunut äidistä lapseen. Kun rilpiviriinin tunnettu turvallisuusprofiili HIV-1-positiivisilla aikuisilla otetaan huomioon, mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei todettu.

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

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Julucan käytöstä yhden tai useamman pediatrien potilasryhmän hoidossa HIV-infektion hoidossa (ks. kohdasta 4.2 tietoa käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Dolutegraviirin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja HIV-potilailla. Dolutegraviirin farmakokineettiset vaihtelut ovat vähäisiä tai kohtalaisia. Vaiheen I tutkimuksissa, joissa oli mukana terveitä tutkittavia, tutkittavien yksilöiden välinen variaatiokerroin (CVb%) oli AUC- ja C_{max} -arvojen osalta ~20–40 % ja C_{τ} -arvon osalta 30–65 % kaikissa tutkimuksissa. Yksilöiden väliset dolutegraviirin farmakokineettiset vaihtelut olivat suurempia HIV-potilailla kuin terveillä tutkittavilla. Yksilökohtainen vaihtelevuus (CVw%) on vähäisempää kuin yksilöiden välinen vaihtelevuus.

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

Imeytyminen

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

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

Dolutegraviirin tai rilpiviriinin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Jakautuminen

Dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* -tulosten perusteella. Näennäinen jakautumistilavuus on HIV-potilailla 17–20 litraa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole

riippuvainen dolutegraviirin pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden suhde, mitattuna kokoverestä ja plasmasta, oli keskimäärin 0,441–0,535, mikä osoitti, että radioaktiivisuuden kiinnittyminen verisolukomponentteihin oli hyvin vähäistä. Dolutegraviirin sitoutumaton fraktio plasmassa suurenee, kun seerumin albumiinipitoisuus on pieni (< 35 g/l), kuten kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Dolutegraviiria tavataan aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa). Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmalla, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (samantasoinen kuin sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja suurempi kuin IC₅₀).

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

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

Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta. Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 53 % erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua edelleen suolen lumenissa takaisin lähtöaineeksi. Suun kautta annetusta koko annoksesta 32 % erittyy virtsaan lähinnä dolutegraviirin eetteri-glukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) tai metaboliittina, jota muodostuu, kun bentseenirenkaaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

In vitro dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus (IC₅₀ > 50 µM) sytokromi P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A entsyymeihin, uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasiin (UGT)1A1 tai UGT2B7 tai P-gp-kuljettajaproteiineihin, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

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

Eliminaatio

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

Rilpiviriinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 45 tuntia. Suun kautta otetun ¹⁴C-rilpiviriinikerta-annoksen jälkeen keskimäärin 85 % radioaktiivisuudesta erittyy ulosteeseen ja 6,1 %

virtsaan. Keskimäärin 25 % annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana rilpiviriinina ulosteeseen. Virtsassa havaittiin vain pieniä määriä muuttumatonta rilpiviriinia (< 1 % annoksesta).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Sekä dolutegraviiri että rilpiviriini metaboloituvat ja eliminoituvat ensisijaisesti maksassa. Dolutegraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle. Vaikka dolutegraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, sitoutumattoman

dolutedraviirin pitoisuus oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla.

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

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

Sukupuoli

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

Etninen tausta

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

Samanaikainen B- tai C-hepatiitti

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa dolutedraviirin ja rilpiviriinin osalta erityiseen vaaraan ihmisille. Dolutedraviiri ei ollut karsinogeeninen eläimillä tehdyissä pitkäkestoisissa tutkimuksissa, mutta rilpiviriini lisäsi hiirillä maksakasvaimia, mikä voi olla lajikohtaista.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa dolutegraviirin osoitettiin läpäisevän istukan.

Dolutegraviiri ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiiliteettiin 33-kertaisella altistuksella verrattuna AUC-altistukseen ihmisen kliinisellä annostasolla 50 mg.

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille rotille suun kautta, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (38-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille kaniineille suun kautta, sillä ei ollut yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (0,56-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella).

Rotilla ja kaniineilla toteutetuissa rilpiviriinikokeissa ei todettu teratogeenisuutta eikä merkittävää alkio- eikä sikiötoksisuutta eikä vaikutusta lisääntymistoimintoihin altistuksella, joka oli rotilla 15 kertaa ja kaniineilla 70 kertaa suurempi kuin ihmisen suositusannoksesta (25 mg kerran vuorokaudessa) aiheutuva altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

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

Tabletin päällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (VAIN KERTAPAKKAUKSET)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

juluca

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (VAIN MONIPAKKAUKSET – MUKANA BLUE BOX -MERKINNÄT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 90 tablettia (3 kpl 30 tabletin pakkauksia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

juluca

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia. Kuuluu monipakkaukseen; ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

juluca

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/rilpiviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Juluca 50 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit dolutegraviiri/rilpiviriini

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Juluca on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Julucaa

Älä ota Julucaa

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

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

- fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini), käytetään multippliskleroosin hoidossa
- karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini (lääkkeitä, joita käytetään epilepsian hoitoon ja epilepsia-kohtausten ehkäisyyn)
- rifampisiini, rifapentiini (lääkkeitä, joita käytetään bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon)
- omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli (lääkkeitä, joita käytetään mahahaavojen, närästyksen tai ruokatorven refluksitaudin ehkäisyyn ja hoitoon)

- deksametasoni (kortikosteroidi, jota käytetään monien sairauksien ja tilojen kuten tulehduksiloiden ja allergisten reaktioiden hoitoon), jos se annetaan suun kautta tai pistoksena eikä kyseessä ole kerta-annoshoito
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon).

Jos käytät jotakin edellä mainituista, kysy lääkäriltä muista hoitovaihtoehdoista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Allergiset reaktiot

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

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

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

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

Tarkkaile tärkeitä oireita

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

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

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

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Juluca

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

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

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

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

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- lääkkeet, jotka voivat aiheuttaa henkeä uhkaavan sydämen rytmihäiriön (*kääntyvien kärkien takykardia*). Monet eri lääkkeet voivat aiheuttaa tämän tilan. Käännä siis lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos olet epävarma asiasta.
- **antasidit**, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen ja närästyksen** hoitoon. **Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3, "Miten Julucaa otetaan")
- **kalsium, rauta- ja monivitamiinivalmisteet** on otettava samaan aikaan Julucan kanssa aterian yhteydessä. Jos et pysty ottamaan näitä ravintolisiä samaan aikaan Julucan kanssa, **älä ota kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteita** 6 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3, "Miten Julucaa otetaan")

- **H₂-salpaajat** (esim. simetidiini, famotidiini, nitsatidiini, ranitidiini), joita käytetään maha- tai suolihaavojen hoitoon tai **happorefluksista johtuvan närästyksen hoitoon**. **Älä ota näitä lääkkeitä** 12 tunnin aikana ennen Julucan ottamista äläkä vähintään 4 tuntiin Julucan ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3, ”Miten Julucaa otetaan”)
- mikä tahansa lääke **HIV-infektion hoitoon**
- rifabutiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden hoitoon**. Jos otat rifabutiinia, lääkäri saattaa määrätä sinulle ylimääräisen rilpiviriiniannoksen HIV-infektion hoitoon (ks. kohta 3, ”Miten Julucaa otetaan”)
- artemeetteri/lumefantriini, joita käytetään **malarian** ehkäisyyn
- klaritromysiini ja erytromysiini, joita käytetään **bakteeri-infektioiden hoitoon**
- metadoni, jota käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon
- dabigatraanietekсилаatti, jota käytetään **veritulppien hoitoon** tai ehkäisyyn.

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

Raskaus

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

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

Julucan ottaminen raskaaksi tulemisen aikaan tai raskauden 6 ensimmäisen viikon aikana voi myös suurentaa hermostoputken kehityshäiriön, kuten spina bifidan (selkärankahalkion), kaltaisen synnynnäisen vian riskiä.

Jos voit tulla raskaaksi Julucaa käyttäessäsi:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** siitä, onko sinun aiheellista käyttää ehkäisyä, esimerkiksi kondomeja tai ehkäisytabletteja.

Kerro lääkäriillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Julucan käyttöä keskustelematta siitä lääkärisi kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi.

Imetys

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Pieniä määriä Julucan sisältämästä dolutegraviirista voi erittyä rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö Julucan sisältämä toinen aine, rilpiviriini, rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

→ Älä aja tai käytä koneita, ellet ole varma, ettei havaintokykyysi ole heikentynyt.

Juluca sisältää laktoosia

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

3. Miten Julucaa otetaan

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

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

Rifabutiini

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

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

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita rifabutiinin käytöstä Julucan kanssa.

Antasidit

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

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

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

Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet

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

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

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

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

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

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

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

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita näiden lääkkeiden käytöstä Julucan kanssa.

Jos otat enemmän Julucaa kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat ottaa Julucaa

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

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

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

Älä lopeta Julucan käyttöä kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Allergiset reaktiot

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

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

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

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

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa:

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

Yleiset haittavaikutukset

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

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

Yleiset haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa:

- lihasten tuottamien entsyymien (kreatiinikinaasi) kohonneet arvot

- veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden väheneminen
- valkosolun määrän väheneminen
- hemoglobiiniarvon lasku
- kohonnut triglyseridiarvo (rasva-arvo)
- kohonnut lipaasiarvo (rasvojen hajottamiseen osallistuva entsyymi)
- kohonnut veren bilirubiiniarvo (maksan toimintaa kuvaava arvo).

Melko harvinaiset haittavaikutukset

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

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

Harvinaiset haittavaikutukset

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

- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa)
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia).

→ **Kerro välittömästi lääkäriillesi** mikäli koet mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Tuntemattomat haittavaikutukset

Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin:

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

Muut mahdolliset haittavaikutukset

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

Infektioiden ja tulehdusten oireet

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

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

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

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

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

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

Nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet

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

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

Luukuolion oireita ovat:

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

Jos havaitset mitä tahansa näistä oireista:

→ **Ota yhteyttä lääkäriin.**

Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Julucan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Juluca sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri ja rilpiviriini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja rilpiviriinihydrokloridia vastaten 25 mg rilpiviriinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K29/32), natriumtärkkelysglykolaatti, natriumstearyyli-fumaraatti, laktoosimonohydraatti, kroskarmelloosinatrium, povidoni (K30), polysorbaatti 20, silikonoitu mikrokiteinen selluloosa, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, keltainen

rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172). Ks. kohta 2, ”Älä ota Julucaa” ja ”Juluca sisältää laktoosia”.

- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Julucan kuvaus ja pakkauskoot

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

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu purkkeihin, joissa on turvasuljin.

Kussakin lääkepurkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja kosteutta vähentävä kuivausaine. Kun purkki on avattu, jätä kuivausaine purkkiin. Älä poista kuivausainetta.

Saatavilla on myös monipakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Norge

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Island)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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