

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Juluca 50 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravnatrija i 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 52 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičaste, ovalne, bikonveksne tablete, dimenzija približno 14 x 7 mm, s utisnutom oznakom „SV J3T“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Juluca je indicirana za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih osoba u kojih je stabilnim antiretrovirusnim režimom postignuta virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u trajanju od najmanje šest mjeseci i koje u anamnezi nemaju virološki neuspjeh ni poznatu ili suspektu rezistenciju na bilo koji nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze ili inhibitor integraze (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Dolutegravir/rilpivirin moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Juluca je jedna tableta jedanput na dan. Tableta se mora uzeti uz obrok (vidjeti dio 5.2).

Postoje odvojeni pripravci dolutegravira i rilpivirina za slučajeve kada je indiciran prekid primjene ili prilagodba doze jedne od djelatnih tvari (vidjeti dio 4.5). U tim slučajevima liječnik mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Juluca, treba je uzeti uz obrok što je prije moguće, pod uvjetom da do sljedeće doze nije preostalo manje od 12 sati. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata od uzimanja dolutegravira/rilpivirina, treba uzeti još jednu tabletu dolutegravira/rilpivirina uz obrok. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja

dolutegravira/rilpivirina, ne mora uzeti još jednu dozu dolutegravira/rilpivirina do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka Juluca u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da je starijim bolesnicima potrebna drugačija doza nego mlađim odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti dolutegravir/rilpivirin treba primjenjivati uz oprez zbog mogućeg povećanja koncentracije rilpivirina u plazmi uzrokovanog bubrežnom disfunkcijom (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Nema dostupnih podataka o ispitanicima na dijalizi, no ne očekuje se da će hemodijaliza ili peritonejska dijaliza utjecati na izloženost dolutegraviru ili rilpivirinu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Dolutegravir/rilpivirin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C), pa se u tih bolesnika ne preporučuje primjena dolutegravira/rilpivirina (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Juluca u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena

Juluca se mora uzeti peroralno, jedanput na dan, uz obrok (vidjeti dio 5.2). Filmom obloženu tabletu preporučuje se progutati cijelu s vodom te je se ne smije žvakati niti drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima:

- fampridin (također poznat kao dalfampridin)
- karbamazepinom, okskarbazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom
- rifampicinom, rifapentinom
- inhibitorima protonske pumpe, kao što su omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- sistemskim deksametazonom, osim kod liječenja samo jednom dozom
- gospinom travom (*Hypericum perforatum*)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene dolutegravira prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale osipom, sustavnim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije. Primjena dolutegravira/rilpivirina mora se odmah prekinuti ako se pojave znakovi ili simptomi reakcija preosjetljivosti (uključujući, između ostaloga, težak osip ili osip praćen povišenim vrijednostima jetrenih enzima, vrućicu, opću malaksalost, umor, tupe bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, eozinofiliju i angioedem). Treba pratiti

klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze i bilirubin. Odgađanje prekida liječenja dolutegravirom/rilpivirinom nakon pojave preosjetljivosti može uzrokovati po život opasnu alergijsku reakciju.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine te povišenja razine lipida i glukoze u krvi. Takve promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i načinom života. U nekim slučajevima postoje dokazi o učinku liječenja na vrijednosti lipida i tjelesnu težinu. Za praćenje vrijednosti lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje vrijednosti lipida treba liječiti sukladno kliničkoj potrebi.

Kardiovaskularni događaji

Primjena rilpivirina u dozama većima od terapijskih (75 mg i 300 mg jedanput na dan) povezana je s produljenjem QTc intervala na elektrokardiogramu (EKG) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Rilpivirin primijenjen u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan nije povezan s klinički značajnim učinkom na QTc interval. Potreban je oprez kad se dolutegravir/rilpivirin primjenjuju istodobno s lijekovima za koje se zna da nose rizik od *torsade de pointes*.

Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da dolutegravir/rilpivirin ne mogu izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju tih bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, bisfosfonate, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako osjete tupe bolove i probadanja u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Bolesnici s hepatitisom B ili C

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B. Liječnici trebaju pogledati trenutne smjernice za liječenje HIV infekcije u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C. Među bolesnicima liječenima dolutegravirom i rilpivirinom koji su imali istodobnu infekciju virusom hepatitisa C primijećena je viša incidencija povišenih vrijednosti rezultata testova jetrene funkcije (1. stupnja) nego u onih koji nisu imali istodobnu infekciju virusom hepatitisa C. U bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C preporučuje se praćenje jetrene funkcije.

Interakcije s drugim lijekovima

Dolutegravir/rilpivirin ne smiju se primjenjivati s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV infekcije (vidjeti dio 4.5).

Juluca se ne smije uzimati ni s jednim drugim lijekom koji sadrži dolutegravir ili rilpivirin, osim u slučaju istodobne primjene s rifabutinom (vidjeti dio 4.5).

Antagonisti H₂-receptora

Dolutegravir/rilpivirin ne smiju se primjenjivati istodobno s antagonistima H₂-receptora. Te se lijekove preporučuje primijeniti 12 sati prije ili 4 sata nakon dolutegravira/rilpivirina (vidjeti dio 4.5).

Antacidi

Dolutegravir/rilpivirin ne smiju se primjenjivati istodobno s antacidima. Te se lijekove preporučuje primijeniti 6 sati prije ili 4 sata nakon dolutegravira/rilpivirina (vidjeti dio 4.5).

Nadomjesci i multivitaminski pripravci

Nadomjeske kalcija ili željeza ili multivitaminske pripravke treba primijeniti istodobno s dolutegravirom/rilpivirinom, uz obrok. Ako se nadomjesci kalcija ili željeza ili multivitaminski pripravci ne mogu uzeti istodobno s dolutegravirom/rilpivirinom, preporučuje se primijeniti ih 6 sati prije ili 4 sata nakon uzimanja dolutegravira/rilpivirina (vidjeti dio 4.5).

Metformin

Dolutegravir je povećao koncentracije metformina. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira/rilpivirina i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega, stoga je važno nadzirati bubrežnu funkciju kada se primjenjuje istodobno s dolutegravirom/rilpivirinom. Ta kombinacija može povećati rizik od pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (stupanj 3a, klirens kreatinina [CrCl] 45 - 59 ml/min) te se preporučuje oprezan pristup. Mora se dobro razmotriti smanjenje doze metformina.

Sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom potrebno je ocijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito, pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

Pomoćne tvari

Juluca sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Juluca je namijenjena za primjenu kao cjelovit režim za liječenje HIV-1 infekcije i ne smije se primjenjivati s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV infekcije. Stoga se ne navode informacije o interakcijama s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Juluca sadrži dolutegravir i rilpivirin, pa su sve interakcije utvrđene kod primjene tih djelatnih tvari relevantne i za lijek Juluca. Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku dolutegravira i rilpivirina

Dolutegravir se uglavnom eliminira metabolizmom u kojem posreduje uridindifosfat glukuronoziltransferaza 1A1 (engl. *uridine diphosphate glucuronosyl transferase*, UGT1A1). Dolutegravir je i supstrat za UGT1A3, UGT1A9, citokrom P450 (CYP)3A4, P-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP); stoga lijekovi koji induciraju navedene enzime mogu smanjiti koncentracije dolutegravira u plazmi i tako oslabiti terapijski učinak dolutegravira (vidjeti Tablicu 1). Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i drugih lijekova koji inhibiraju spomenute enzime može povećati koncentracije dolutegravira u plazmi (vidjeti Tablicu 1).

Određeni antacidi smanjuju apsorpciju dolutegravira (vidjeti Tablicu 1).

Rilpivirin se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP3A. Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A mogu stoga utjecati na klirens rilpivirina (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina s lijekovima koji induciraju CYP3A može smanjiti koncentracije rilpivirina u plazmi, što može smanjiti terapijski učinak dolutegravira/rilpivirina (vidjeti Tablicu 1). Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina s lijekovima koji inhibiraju CYP3A može povećati koncentracije rilpivirina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti kombinaciju dolutegravira/rilpivirina i snažnog inhibitora CYP3A treba primjenjivati samo ako korist nadmašuje rizik (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina s lijekovima koji povišuju želučanu pH vrijednost može smanjiti koncentracije rilpivirina u plazmi, što može smanjiti terapijski učinak dolutegravira/rilpivirina.

Učinak dolutegravira i rilpivirina na farmakokinetiku drugih lijekova

Na temelju *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati bilo kojeg od glavnih enzima ili prijenosnika, kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija vidjeti dio 5.2).

Dolutegravir je *in vitro* inhibirao bubrežni prijenosnik organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2) i prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter 1*, MATE1). *In vivo* je u bolesnika primijećeno smanjenje klirensa kreatinina (udio koji se izlučuje ovisi o prijenosnicima OCT2 i MATE-1) za 10 - 14%. *In vivo* dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OCT2 i/ili MATE-1 (npr. fampridin [također poznat kao dalfampridin], metformin) (vidjeti Tablicu 1 te dijelove 4.3 i 4.4).

In vitro je dolutegravir inhibirao bubrežne prijenosnike za unos tvari te prijenosnike organskih aniona 1 i 3 (engl. *organic anion transporters*, OAT1 i OAT3). Budući da dolutegravir ne utječe *in vivo* na farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT prijenosnike, nije vjerojatna inhibicija OAT1 *in vivo*. Inhibicija OAT3 nije se ispitivala *in vivo*. Dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OAT3.

Nije vjerojatno da će rilpivirin u dozi od 25 mg jedanput na dan imati klinički značajnog učinka na izloženost lijekovima koje metaboliziraju CYP enzimi.

Rilpivirin inhibira P-gp *in vitro* (IC₅₀ iznosi 9,2 μM). U jednom kliničkom ispitivanju rilpivirin nije značajno utjecao na farmakokinetiku digoksina. Međutim, ne može se potpuno isključiti mogućnost da rilpivirin može povećati izloženost drugim lijekovima koje prenosi P-gp i koji su osjetljiviji na inhibiciju P-gp-a u crijevima, npr. dabigatraneteksilat.

Rilpivirin je inhibitor prijenosnika MATE-2K *in vitro*, uz IC₅₀ od < 2,7 nM. Kliničke implikacije tog nalaza trenutno nisu poznate.

Tablica interakcija

Odabrane potvrđene i teorijske interakcije između dolutegravira, rilpivirina i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 1.

(povećanje je označeno kao „↑“, smanjenje kao „↓“, stanje bez promjene kao „↔“, površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme kao „AUC“, maksimalna zabilježena koncentracija kao „C_{max}“, minimalna zabilježena koncentracija kao „C_{min}“, a koncentracija na kraju intervala doziranja kao „C_τ“).

Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Antivirusne djelatne tvari		
tenofovirdizoproksil / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
	tenofovir ↔	
tenofovirdizoproksil / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
	tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
tenofoviralafenamid / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
tenofoviralafenamid / rilpivirin ¹	rilpivirin ↔	
lamivudin / dolutegravir	dolutegravir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
lamivudin / rilpivirin	rilpivirin ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	
entekavir / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
entekavir / rilpivirin	rilpivirin ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	
daklatazvir / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
	daklatazvir ↔	
daklatazvir / rilpivirin	rilpivirin ↔	

simeprevir / dolutegravir	dolutegravir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
simeprevir / rilpivirin	rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25% C_{max} ↔ simeprevir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10%	
sofosbuvir / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sofosbuvir / rilpivirin	rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21% metabolit sofosbuvira GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	
ledipasvir/sofosbuvir / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ledipasvir/sofosbuvir / rilpivirin	rilpivirin ↔ AUC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3% ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1% sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% C_{max} ↓ 4% metabolit sofosbuvira GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%	

sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirin	rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ metabolit sofosbuvira GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ velpatasvir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
ribavirin / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ribavirin / rilpivirin	rilpivirin ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	
Druge djelatne tvari		
<i>Antiarritmici</i>		
digoksin / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
digoksin / rilpivirin ¹	rilpivirin ↔ digoksin AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin / dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Metabolički induktori mogu značajno smanjiti koncentracije dolutegravira/rilpivirina u plazmi i tako dovesti do gubitka terapijskog učinka. Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i tih metaboličkih induktora je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
karbamazepin / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (indukcija enzima iz obitelji CYP3A).	

okskarbazepin fenitoin fenobarbital / dolutegravir	dolutegravir ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuje se smanjenje koncentracija zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A te slično smanjenje izloženosti kao ono opaženo kod karbamazepina.	Metabolički induktori mogu značajno smanjiti koncentracije dolutegravira/rilpivirina u plazmi i tako dovesti do gubitka terapijskog učinka. Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i tih metaboličkih induktora je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
okskarbazepin fenitoin fenobarbital / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (indukcija enzima iz obitelji CYP3A).	
<i>Azolni antifungici</i>		
ketokonazol / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ketokonazol / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (Inhibicija enzima iz obitelji CYP3A) ketokonazol AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (Indukcija CYP3A zbog visoke doze rilpivirina u ispitivanju)	
flukonazol itrakonazol isavukonazol posakonazol vorikonazol / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
flukonazol itrakonazol isavukonazol posakonazol vorikonazol / rilpivirin	rilpivirin ↑ Interakcija se nije ispitivala. Može uzrokovati povećanje koncentracija rilpivirina u plazmi (inhibicija enzima iz obitelji CYP3A).	
<i>Biljni lijekovi</i>		

gospina trava / dolutegravir	dolutegravir ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuje se smanjenje koncentracija zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A te slično smanjenje izloženosti kao ono opaženo kod karbamazepina.	Istodobna primjena može uzrokovati značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka dolutegravira/rilpivirina. Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i gospine trave je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
gospina trava / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (indukcija enzima iz obitelji CYP3A).	
<i>Blokatori kalijevih kanala</i>		
fampridin (također poznat i kao dalfampridin)/ dolutegravir	fampridin ↑	Istodobna primjena dolutegravira može uzrokovati napadaje zbog povećane koncentracije fampridina u plazmi inhibicijom prijenosnika OCT2; istodobna primjena nije proučavana. Istodobna primjena fampridina s dolutegravirom/rilpivirinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Inhibitori protonске pumpe</i>		
omeprazol lanzoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Istodobna primjena može uzrokovati značajno smanjenje koncentracija rilpivirina u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka dolutegravira/rilpivirina. Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i inhibitora protonске pumpe je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
omeprazol / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (Smanjena apsorpcija zbog povećanja želučane pH vrijednosti)	
	omeprazol AUC ↓ 14% C _{min} NP C _{max} ↓ 14%	
lanzoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija zbog povećanja želučane pH vrijednosti).	

<i>Antagonisti H₂-receptora</i>		
famotidin cimetidin nizatidin ranitidin / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Kombinaciju dolutegravira/rilpivirina i antagonista H ₂ -receptora treba primjenjivati uz osobit oprez. Treba primjenjivati samo antagoniste H ₂ -receptora koji se mogu primjenjivati jedanput na dan.
famotidin / rilpivirin ^{1,2} jedna doza od 40 mg primijenjena 12 sati prije rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 9% C _{min} NP C _{max} ↔	Antagoniste H ₂ -receptora treba uzeti sa značajnim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu dolutegravira/rilpivirina (najmanje 4 sata nakon ili 12 sati prije).
famotidin / rilpivirin ^{1,2} jedna doza od 40 mg primijenjena 2 sata prije rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 76% C _{min} NP C _{max} ↓ 85% (Smanjena apsorpcija zbog povećanja želučane pH vrijednosti)	
famotidin / rilpivirin ^{1,2} jedna doza od 40 mg primijenjena 4 sata nakon rilpivirina	rilpivirin AUC ↑ 13% C _{min} NP C _{max} ↑ 21%	
cimetidin nizatidin ranitidin / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija zbog povećanja želučane pH vrijednosti).	
<i>Antacidi i dodaci prehrani</i>		
antacidi (npr. aluminijev i magnezijev hidroksid i/ili kalcijev karbonat) / dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% (Stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Kombinaciju dolutegravira/rilpivirina i antacida treba primjenjivati uz osobit oprez. Antacide treba uzeti sa značajnim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu dolutegravira/rilpivirina (najmanje 6 sati prije ili 4 sata nakon).
antacidi (npr. aluminijev i magnezijev hidroksid i/ili kalcijev karbonat) / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija zbog povećanja želučane pH vrijednosti).	
nadomjesci kalcija / dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Kombinaciju dolutegravira/rilpivirina i dodataka prehrani treba primjenjivati uz osobit oprez. Nadomjeske kalcija, nadomjeske željeza ili multivitaminske pripravke treba primijeniti istodobno s dolutegravirom/rilpivirinom, uz obrok.

nadomjesci željeza / dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Ako se nadomjesci kalcija, nadomjesci željeza ili multivitaminski pripravci ne mogu uzeti istodobno s dolutegravirom/rilpivirinom, treba ih uzeti sa značajnim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu dolutegravira/rilpivirina (najmanje 6 sati prije ili 4 sata nakon).
multivitaminski pripravci / dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	
<i>Kortikosteroidi</i>		
prednizon / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Nije potrebno prilagođavati dozu.
prednizon / rilpivirin	rilpivirin ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	
deksametazon / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Istodobna primjena može uzrokovati značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka dolutegravira/rilpivirina. Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i sistemskog deksametazona je kontraindicirana (osim kad se primjenjuje samo jedna doza), vidjeti dio 4.3. Treba razmotriti druge mogućnosti, osobito za dugoročnu primjenu.
deksametazon / rilpivirin (sistemski, osim kod primjene samo jedne doze)	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi ovisno o dozi (indukcija enzima iz obitelji CYP3A).	
<i>Antidijabetici</i>		
metformin / dolutegravir ¹	metformin ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NP C _{max} ↑ 66%	Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja ili prekidanja istodobne primjene dolutegravira/rilpivirina i metformina, da bi se održala kontrola glikemije. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije mora se razmotriti prilagodba doze metformina kad se istodobno primjenjuje s dolutegravirom, zbog povišenog rizika pojave laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uslijed povišene koncentracije metformina (vidjeti dio 4.4).
metformin / rilpivirin ¹	metformin AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	

<i>Antimikobakterijski lijekovi</i>		
rifampicin / dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (Indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Istodobna primjena može uzrokovati značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka dolutegravira/rilpivirina. Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i rifampicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
rifampicin / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (Indukcija enzima iz obitelji CYP3A) rifampicin AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔ 25-dezacetilrifampicin AUC ↓ 9% C _{min} NP C _{max} ↔	
rifabutin / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (Indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Istodobna primjena će vjerojatno dovesti do značajnih smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi (indukcija enzima iz obitelji CYP3A). Kada se Juluca primjenjuje istodobno s rifabutinom, tijekom cijelog razdoblja liječenja rifabutinom potrebno je istodobno s lijekom Juluca uzimati dodatnu tabletu rilpivirina od 25 mg (za tu prilagodbu doze dostupna je zasebna formulacija rilpivirina, vidjeti dio 4.2).
rifabutin / rilpivirin ¹ 300 mg jedanput na dan ²	rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25-O-dezacetilrifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
300 mg jedanput na dan (+ 25 mg rilpivirina jedanput na dan)	rilpivirin AUC ↓ 42% C _{min} ↓ 48% C _{max} ↓ 31%	
300 mg jedanput na dan (+ 50 mg rilpivirina jedanput na dan)	rilpivirin AUC ↑ 16%* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43%*	
	* u usporedbi s primjenom samo rilpivirina u dozi od 25 mg jedanput na dan (Indukcija enzima iz obitelji CYP3A)	

rifapentin / dolutegravir	dolutegravir ↓ (Interakcija se nije ispitivala)	Istodobna primjena može uzrokovati značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka dolutegravira/rilpivirina (indukcija enzima iz obitelji CYP3A). Istodobna primjena dolutegravira/rilpivirina i rifapentina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
rifapentin / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja koncentracija rilpivirina u plazmi.	
<i>Antimalarici</i>		
artemeter / lumefantrin / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Kombinaciju dolutegravira/rilpivirina i artemetera/lumefantrina treba primjenjivati uz oprez.
artemeter/ lumefantrin / rilpivirin	rilpivirin ↓ Interakcija se nije ispitivala. Očekuje se smanjena izloženost rilpivirinu (indukcija enzima iz obitelji CYP3A).	
atovakvon / progvanil / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
atovakvon / progvanil / rilpivirin	rilpivirin ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	
<i>Makrolidni antibiotici</i>		
klaritromicin eritromicin / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Kad je to moguće, treba razmotriti druge lijekove, kao što je azitromicin.
klaritromicin eritromicin / rilpivirin	rilpivirin ↑ Interakcija se nije ispitivala. Očekuje se povećana izloženost rilpivirinu (inhibicija enzima iz obitelji CYP3A).	

<i>Oralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) ¹ i norelgestromin (NGMN) ¹ / dolutegravir	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir i rilpivirin nisu promijenili plazmatske koncentracije etinilestradiola i norelgestromina (dolutegravir) ni noretindrona (rilpivirin) u klinički značajnoj mjeri. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Juluca.
etinilestradiol (EE) ¹ i noretindron ¹ / rilpivirin	rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% noretindron ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *na temelju kontrola iz prethodnih ispitivanja	
<i>Analgetici</i>		
metadon / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Nije potrebno prilagođavati dozu kada se započinje istodobna primjena metadona i dolutegravira/rilpivirina. Međutim, preporučuje se kliničko praćenje jer će u nekih bolesnika možda trebati prilagoditi terapiju održavanja metadonom.
metadon / rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% *na temelju kontrola iz prethodnih ispitivanja	
paracetamol / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
paracetamol / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ paracetamol AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	

<i>Antikoagulansi</i>		
dabigatraneteksilat / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Kombinaciju dolutegravira/rilpivirina i dabigatraneteksilata treba primjenjivati uz oprez.
dabigatraneteksilat / rilpivirin	rilpivirin ↔ Interakcija se nije ispitivala. dabigatraneteksilat ↑ Ne može se isključiti rizik od povećanja koncentracija dabigatrana u plazmi (inhibicija P-gp-a u crijevima).	
<i>Inhibitori HMG-CoA reduktaze</i>		
atorvastatin / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
atorvastatin / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% atorvastatin AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
<i>Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5)</i>		
sildenafil / dolutegravir	dolutegravir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
sildenafil / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ sildenafil AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	
varденаfil tadalafil / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
varденаfil tadalafil / rilpivirin	rilpivirin ↔ (Interakcija se nije ispitivala)	

¹ Interakcija između dolutegravira i/ili rilpivirina i tih lijekova procjenjivala se u kliničkom ispitivanju. Sve druge prikazane interakcije između lijekova su predviđanja.

² Ovo ispitivanje interakcija provedeno je uz dozu rilpivirina veću od preporučene, kako bi se ocijenio maksimalan učinak na istodobno primijenjeni lijek.

NP = nije primjenjivo

Lijekovi koji produljuju QT interval

Dostupne su ograničene informacije o mogućnosti farmakodinamičke interakcije između rilpivirina i lijekova koji produljuju QTc interval na EKG-u. U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika pokazalo se da doze rilpivirina veće od terapijskih (75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan) produljuju QTc interval na EKG-u (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez kad se dolutegravir/rilpivirin primjenjuju istodobno s lijekovima za koje se zna da nose rizik od *torsade de pointes*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi potrebno je upozoriti na potencijalni rizik od defekata neuralne cijevi kod primjene dolutegravira (sastavnice lijeka Juluca, vidjeti u nastavku) i na potrebu za primjenom učinkovitih kontracepcijskih mjera.

Ako žena planira trudnoću, potrebno je s njom razgovarati o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom Juluca.

Trudnoća

Primijećena je manja izloženost dolutegraviru i rilpivirinu tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). U ispitivanjima faze 3 manja je izloženost rilpivirinu, slična onoj opaženoj tijekom trudnoće, bila povezana s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha. Primjena lijeka Juluca tijekom trudnoće se ne preporučuje.

Sigurnost i djelotvornost dvojnog režima nisu se ispitivale tijekom trudnoće.

Iskustvo iz ispitivanja u ljudi u kojem su se pratili ishodi poroda u Bocvani pokazuje malo povećanje stope defekata neuralne cijevi: 7 slučajeva kod 3591 poroda (0,19%; 95% CI: 0,09%; 0,40%) među majkama koje su se u vrijeme začeća liječile režimima koji su uključivali dolutegravir, u usporedbi s 21 slučajem kod 19 361 poroda (0,11%; 95% CI: 0,07%; 0,17%) među ženama koje su u vrijeme začeća bile izložene režimima koji nisu uključivali dolutegravir.

Incidencija defekata neuralne cijevi u općoj populaciji varira od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece (0,05 – 0,1 %). U većini se slučajeva defekti neuralne cijevi pojavljuju unutar prva četiri tjedna razvoja embrija nakon začeća (približno 6 tjedana nakon posljednje mjesečnice).

Analizirani podaci iz Registra trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima ne ukazuju na povećan rizik od značajnih urođenih mana u više od 600 žena izloženih dolutegraviru tijekom trudnoće, ali trenutno nisu dostatni da bi se na temelju njih donosili zaključci o riziku od defekata neuralne cijevi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u životinja nisu primijećeni štetni razvojni ishodi, uključujući defekte neuralne cijevi (vidjeti dio 5.3).

Više od 1000 ishoda trudnoća nakon izloženosti dolutegraviru tijekom drugog i trećeg tromjesečja ne ukazuje na povećan rizik od fetalne/neonatalne toksičnosti.

Dolutegravir prolazi kroz posteljicu u ljudi. U trudnica koje žive s HIV-om medijan koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpici fetusa bio je približno 1,3 puta veći od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad.

Ispitivanja rilpivirina na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rilpivirin u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci prikupljeni u životinja pokazuju da se rilpivirin izlučuje u mlijeko. Dolutegravir se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama (utvrđen je medijan omjera koncentracije dolutegravira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi od 0,033). Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad/dojenčad. Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima dolutegravira ili rilpivirina na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala klinički značajne učinke na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Juluca ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da su tijekom liječenja sastavnicama lijeka Juluca prijavljeni umor, omaglica i somnolencija. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba imati na umu kliničko stanje bolesnika i profil nuspojava lijeka Juluca.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka Juluca (iz kliničkih ispitivanja, vidjeti dio 5.1) bile su proljev (2%) i glavobolja (2%).

Najteža nuspojava povezana s liječenjem dolutegravirom (prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze IIb i faze III), primijećena u samo jednog bolesnika, bila je reakcija preosjetljivosti koja je uključivala osip i teške učinke na jetru (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Izvori informacija za bazu podataka o sigurnosti uključuju 2 identična, randomizirana, otvorena ispitivanja pod nazivom SWORD-1 i SWORD-2 (vidjeti dio 5.1), objedinjena ispitivanja pojedinačnih sastavnica ovog lijeka i razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, čija se povezanost sa sastavnicama lijeka Juluca smatra barem mogućom, navedene su u Tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava lijeka Juluca na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja lijeka Juluca i njegovih pojedinačnih sastavnica i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti*	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	smanjen broj bijelih krvnih stanica
		smanjena vrijednost hemoglobina
		smanjen broj trombocita
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
	nepoznato	sindrom imunološke rekonstitucije

Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišene vrijednosti ukupnog kolesterola (natašte) povišene vrijednosti LDL-kolesterola (natašte)
	često	smanjen tek povišene vrijednosti triglicerida (natašte)
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesanica
	često	neuobičajeni snovi depresija poremećaji spavanja depresivno raspoloženje anksioznost
	manje često	suicidalne misli ili pokušaj suicida (osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi), napadaj panike
	rijetko	izvršen suicid (osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja omaglica
	često	somnolencija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina povišene vrijednosti gušteračne amilaze proljev
	često	bol u abdomenu povraćanje flatulencija povišene vrijednosti lipaze nelagoda u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena suha usta
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišene vrijednosti transaminaza (povišene vrijednosti alanin aminotransferaze [ALT] i/ili aspartat aminotransferaze [AST])
	često	povišene vrijednosti bilirubina
	manje često	hepatitis
	rijetko	akutno zatajenje jetre**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija mialgija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
Pretrage	često	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje tjelesne težine
<p>* Učestalost je određena na temelju najveće učestalosti prema objedinjenim podacima iz ispitivanja SWORD ili ispitivanja pojedinačnih sastavnica</p> <p>** Ova je nuspojava utvrđena tijekom praćenja primjene dolutegravira u kombinaciji s drugim antiretroviroticima nakon stavljanja u promet. Kategorija učestalosti „rijetko“ procijenjena je na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet.</p>		

Opis odabranih nuspojava

Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara

Dolutegravir i rilpivirin povezuju se s povećanjima koncentracije kreatinina u serumu u prvom tjednu liječenja kada se primjenjuju istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Povećanja koncentracije kreatinina u serumu nastupila su unutar prva četiri tjedna liječenja dolutegravirom/rilpivirinom, nakon čega su vrijednosti bile stabilne do 148. tjedna. Nakon 148 tjedana liječenja primijećena je srednja vrijednost promjene od 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (standardno odstupanje 10,4 $\mu\text{mol/l}$) u odnosu na početnu vrijednost. Spomenute promjene povezane su s inhibicijom aktivnog prijenosa i ne smatraju se klinički značajnima jer ne odražavaju promjenu u brzini glomerularne filtracije.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine te povišenja razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nakon akutnog predoziranja dolutegravirom ili rilpivirinom nisu primijećeni nikakvi specifični simptomi ni znakovi, osim onih navedenih među nuspojavama.

Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za trovanja, ako on postoji. Nema specifičnog liječenja za predoziranje dolutegravirom/rilpivirinom. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor, uključujući praćenje vitalnih znakova i EKG-a (QT intervala). Budući da se dolutegravir i rilpivirin u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se te djelatne tvari značajno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sistemsku primjenu, antivirolici za liječenje HIV infekcije, kombinacije. ATK oznaka: J05AR21

Mehanizam djelovanja

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Rilpivirin je diarilpirimidinski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) virusa HIV-1. Aktivnosti rilpivirina posredovana je nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze (RT) virusa HIV-1. Rilpivirin ne inhibira ljudske stanične DNA polimeraze α , β i γ .

Farmakodinamički učinci

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi

IC₅₀ dolutegravira protiv različitih laboratorijskih sojeva u mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosio je 0,5 nM, a na MT-4 stanicama kretao se u rasponu od 0,7 do 2 nM. Slične vrijednosti IC₅₀ primijećene su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na paleti od 24 izolata HIV-1 iz podtipova A, B, C, D, E, F i G te skupine O srednja vrijednost IC₅₀ iznosila je 0,2 nM (raspon: 0,02 - 2,14). Srednja vrijednost IC₅₀ za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nM (raspon: 0,09 - 0,61).

Rilpivirin je pokazao aktivnost protiv laboratorijskih sojeva divljeg tipa HIV-1 u akutno zaraženoj T-staničnoj liniji, uz medijan vrijednosti IC₅₀ za HIV-1/IIIB od 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin je pokazao ograničenu aktivnost *in vitro* protiv HIV-2, uz vrijednosti IC₅₀ u rasponu od 2510 do 10 830 nM.

Rilpivirin je pokazao antivirusnu aktivnost i protiv široke palete primarnih izolata HIV-1 iz skupine M (podtipovi A, B, C, D, F, G, H), uz vrijednosti IC₅₀ u rasponu od 0,07 do 1,01 nM, te primarnih izolata iz skupine O, uz vrijednosti EC₅₀ u rasponu od 2,88 do 8,45 nM.

Utjecaj ljudskog seruma i proteina u serumu

U 100%-tnom ljudskom serumu srednja vrijednost promjene ekspresije proteina kod primjene dolutegravira iznosila je 75 puta, što je za posljedicu imalo vrijednost IC₉₀ prilagođenu za proteine od 0,064 µg/ml.

U prisutnosti 1 mg/ml alfa-1-kiselog glikoproteina, 45 mg/ml ljudskog serumskog albumina i 50% ljudskog seruma opaženo je smanjenje antivirusne aktivnosti rilpivirina, što pokazuju medijani stopa IC₅₀ od 1,8, 39,2 odnosno 18,5.

Rezistencija

Rezistencija in vitro

Za ispitivanje razvoja rezistencije *in vitro* koristi se metoda serijske pasaže. Kod primjene dolutegravira su se pri korištenju laboratorijskog soja HIV-1 IIIB za vrijeme pasaže tijekom 112 dana odabrane mutacije pojavljivale polako, sa supstitucijama na položajima S153Y i F; te mutacije nisu izdvojene u bolesnika koji su primali dolutegravir u kliničkim ispitivanjima. Kada se koristio soj NL432, izdvojene su mutacije integraze E92Q (vrijednost promjene [engl. *fold change*, FC] 3) i G193E (FC 3). Te su mutacije izdvojene u bolesnika s već postojećom rezistencijom na raltegravir koji su zatim liječeni dolutegravirom (navodi se kao sekundarna mutacija za dolutegravir).

U daljnjim selekcijskim pokusima na kliničkim izolatima podtipa B, mutacija R263K primijećena je kod svih pet izolata (od 20. tjedna nadalje). U izolatima podtipa C (n=2) i A/G (n=2), supstitucija R263K na integrazu izdvojena je u jednom izolatu, a supstitucija G118R u dvama izolatima. U kliničkom programu ispitivanja faze III, mutacija R263K prijavljena je u dva bolesnika s podtipovima B i C koji su prethodno primali antiretrovirolike, ali ne i inhibitore integraze, no ona nije utjecala na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Mutacija G118R smanjuje osjetljivost izolata s ciljanom

mutagenezom (engl. *site directed mutants*) na dolutegravir (FC 10), ali nije pronađena u bolesnika koji su primali dolutegravir u programu ispitivanja faze III.

Kao pojedinačne mutacije, primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q i T66I) ne utječu na osjetljivost na dolutegravir *in vitro*. Kada se u pokusima na izolatima s ciljanom mutagenezom primarnim mutacijama (isključujući one na Q148) dodaju mutacije navedene kao sekundarne mutacije povezane s inhibitorima integraze (raltegravirom/elvitegravirom), osjetljivost na dolutegravir ostaje na istoj ili sličnoj razini kao osjetljivost virusa divljeg tipa. Kod virusa s mutacijom Q148 je s porastom broja sekundarnih mutacija primijećen i porast FC-a za dolutegravir. Učinak mutacija Q148 (H/R/K) bio je u skladu i s pokusima pasaže *in vitro* na izolatima s ciljanom mutagenezom. U serijskoj pasaži s izolatima na bazi soja NL432 s ciljanom mutagenezom na N155H ili E92Q, nije primijećena daljnja selekcija rezistencije (FC od približno 1 ostao je nepromijenjen). Nasuprot tome, ako je pasaža započela s mutantima koji su imali mutaciju Q148H (FC 1), akumulirao se niz različitih sekundarnih mutacija povezanih s primjenom raltegravira, što je za posljedicu imalo porast FC-a na vrijednosti > 10.

Klinički značajna fenotipska granična vrijednost (FC u odnosu na virus divljeg tipa) nije utvrđena; genotipska rezistencija bila je bolji pretkazatelj ishoda.

Sojevi rezistentni na rilpivirin izdvojeni su u staničnoj kulturi, počevši od virusa HIV-1 divljeg tipa različitog podrijetla i podtipova te virusa HIV-1 rezistentnog na NNRTI. Najčešće primijećene aminokiselinske supstitucije koje su se pojavile uključivale su: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I. Smatralo se da je rezistencija na rilpivirin prisutna kada je FC vrijednosti EC₅₀ bio iznad biološke granične vrijednosti testa.

Rezistencija in vivo

Prema usporednim podacima do 48. tjedna iz objedinjenih ispitivanja SWORD-1 (201636) i SWORD-2 (201637), dva ispitanika koja su primala dolutegravir i rilpivirin te dva ispitanika koja su nastavila liječenje dotadašnjim antiretrovirusnim režimom doživjela su potvrđen virološki neuspjeh koji je doveo do povlačenja iz ispitivanja (engl. *confirmed virologic withdrawal*, CVW). Do 148. tjedna je ukupno 11 ispitanika koji su primali dolutegravir i rilpivirin ispunilo kriterije za CVW; vidjeti Tablicu 3. Supstitucije E138E/A i M230M/L povezane s rezistencijom na NNRTI utvrđene su u tri odnosno dva ispitanika u trenutku povlačenja iz ispitivanja.

Tablica 3: Sažetak podataka o rezistenciji prema skupini lijekova za ispitanike s potvrđenim virološkim neuspjehom koji je doveo do povlačenja iz ispitivanja (CVW) u ranoj i kasnoj fazi ispitivanja (engl. *Early and Late Switch Phase*) iz programa SWORD

Režim liječenja / Izloženost (tjedni)*	HIV-1 RNA (kopija/ml) (vremenska točka)		Mutacije koje uzrokuju rezistenciju prema skupini lijekova (FC) ^{***}			
			Inhibitor integraze		NNRTI	
	SVW	CVW**	Početak	Povlačenje	Početak	Povlačenje
DTG+RPV / 36	88 (24. tj.)	466 (24. tj.; nepl.)	G193E	G193E (1,02)	nema	nema
DTG+RPV / 47	1,059,771 (36. tj.)	1018 (36. tj.; nepl.)	nema	nema	nema	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (64. tj.)	217 (Wk76)	L74I	NP	V108I	NP
DTG+RPV / 17	833 (64. tj.)	1174 (64. tj.; nepl.)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NP)	nema	nema
DTG+RPV / 88	278 (76. tj.)	2571 (Wk88)	nema	nema	nema	E138E/A (1.61)
DTG+RPV / 92	147 (88. tj.)	289 (88. tj.; nepl.)	ND	nema	NP	K103N (5,24)

DTG+RPV / 105	280 (88. tj.)	225 (100. tj.)	nema	nema	nema	nema
DTG+RPV / 105	651 (100. tj.)	1105 (100. tj.; nepl.)	G193E	NP	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (112. tj.)	230 (112. tj.; nepl.)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	nema	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (136. tj.)	7247 (136. tj.; nepl.)	NP	NP	NP	E138A, L100L/I (4,14)

* Ispitivanje rezistencije u trenutku virološkog neuspjeha nije bilo uspješno za jednog ispitanika pa u ovu tablicu nisu uključene pojedinosti.

** Kriteriji za CVW bili su ispunjeni ako su nakon 1. dana ispitivanja 2 uzastopna izmjerena virusna opterećenja iznosila ≥ 50 kopija/ml, pri čemu je drugi rezultat bio > 200 kopija/ml.

*** Test na početku ispitivanja daje samo podatke o genotipu, ali ne o fenotipu.

DTG+RPV = dolutegravir i rilpivirin

SVW = sumnja na virološki neuspjeh koji vodi do povlačenja iz ispitivanja; CVW = potvrđen virološki neuspjeh koji je doveo do povlačenja iz ispitivanja; Početak = rezultati ispitivanja rezistencije na početku ispitivanja; Povlačenje = rezultati ispitivanja rezistencije nakon što su ispunjeni kriteriji za CVW; FC = vrijednost promjene; tj. = tjedan; nepl. = neplanirani posjet; „ND“ znači da nije provedeno testiranje na početku ispitivanja jer nisu prikupljeni uzorci mononuklearnih stanica periferne krvi/pune krvi; „nema“ znači da nije opažena rezistencija; „NP“ znači da podaci nisu prijavljeni zbog neuspješnog testa ili nedostupnosti uzorka.

U prethodno neliječenih bolesnika koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) nije primijećen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ni na skupinu NRTI-ja (n=876, praćenje u trajanju od 48 – 96 tjedana).

U bolesnika koji su neuspješno odgovorili na prethodne terapije, ali nisu primali lijekove iz skupine inhibitora integraze (ispitivanje SAILING), supstitucije povezane s rezistencijom na inhibitore integraze primijećene su u 4/354 bolesnika (praćenje od 48 tjedana) liječenih dolutegravir, koji se primjenjivao u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja po izboru ispitivača. Od ta četiri ispitanika, dva su imala jedinstvenu supstituciju R263K na integrazi uz maksimalan FC od 1,93, jedan je ispitanik imao polimorfnu supstituciju V151V/I na integrazi uz maksimalan FC od 0,92, a jedan je ispitanik imao otprije postojeće mutacije integraze te se pretpostavlja da je prethodno primao inhibitore integraze ili da je prijenosom bio zaražen virusom rezistentnim na inhibitore integraze. Mutacija R263K također je bila izdvojena *in vitro* (vidjeti gore).

Prema analizi objedinjenih podataka o rezistenciji u 48. tjednu ispitivanja rilpivirina faze III provedenih u prethodno neliječenih bolesnika, za 62 (od ukupno 72) bolesnika s virološkim neuspjehom u skupini liječenoj rilpivirinom postojali su podaci o rezistenciji na početku ispitivanja i u trenutku neuspjeha. U toj su analizi utvrđene sljedeće mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je koje su se razvile u najmanje 2 bolesnika liječena rilpivirinom koja su doživjela virološki neuspjeh: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. U tim ispitivanjima prisutnost mutacija V90I i V189I na početku liječenja nije utjecala na odgovor. Tijekom liječenja rilpivirinom najčešće se javljala supstitucija E138K, često u kombinaciji sa supstitucijom M184I. U analizi provedenoj u 48. tjednu, 31 od 62 bolesnika liječena rilpivirinom koja su doživjela virološki neuspjeh istodobno je imao mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI-je i NRTI-je; od tog 31 bolesnika, njih 17 imalo je kombinaciju E138K i M184I. Najčešće mutacije bile su jednake u analizi provedenoj u 48. tjednu i onoj provedenoj u 96. tjednu. Između analize u 48. tjednu i one u 96. tjednu zabilježena su dodatna 24 (3,5%) slučaja virološkog neuspjeha u skupini liječenoj rilpivirinom i 14 (2,1%) u onoj liječenoj efavirenzom.

Križna rezistencija

Virusni izolat s ciljanom mutagenezom rezistentan na inhibitore integraze

Aktivnost dolutegravira određivala se protiv palete od 60 izolata HIV-1 s ciljanom mutagenezom rezistentnih na inhibitore integraze (28 izolata s jednom supstitucijom i 32 izolata s 2 ili više supstitucija). Pojedinačne supstitucije povezane s rezistencijom na inhibitore integraze T66K, I151L i S153Y smanjile su osjetljivost na dolutegravir više od 2 puta (raspon od 2,3 puta do 3,6 puta u odnosu na referentnu vrijednost). Kombinacije većeg broja supstitucija T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ili K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 te supstitucije na položajima E138/G140/Q148 smanjile su osjetljivost na dolutegravir više od 2 puta (raspon od 2,5 puta do 21 puta u odnosu na referentnu vrijednost).

Virusni izolat s ciljanom mutagenezom rezistentan na NNRTI

U paleti koja je uključivala 67 rekombinantnih laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 s jednom aminokiselinskom supstitucijom na položajima u reverznoj transkriptazi povezanom s rezistencijom na NNRTI-je, uključujući najčešće supstitucije K103N i Y181C, rilpivirin je pokazao antivirusnu aktivnost ($FC \leq$ biološke granične vrijednosti) protiv 64 (96%) soja. Pojedinačne aminokiselinske supstitucije povezane s gubitkom osjetljivosti na rilpivirin bile su K101P, Y181I i Y181V. Supstitucija K103N nije sama po sebi smanjila osjetljivost na rilpivirin, ali je kombinacija supstitucija K103N i L100I smanjila osjetljivost na rilpivirin 7 puta.

Prema svim dostupnim podacima prikupljenima *in vitro* i *in vivo*, na aktivnost rilpivirina vjerojatno će utjecati sljedeće aminokiselinske supstitucije, ako su prisutne na početku liječenja: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ili M230L.

Rekombinantni klinički izolati

Osjetljivost na dolutegravir analizirala se u 705 izolata rezistentnih na raltegravir prikupljenih u bolesnika koji su prethodno primali raltegravir. FC dolutegravira iznosio je < 10 u 94% od 705 kliničkih izolata.

Rilpivirin je zadržao aktivnost ($FC \leq$ biološke granične vrijednosti) protiv 62% od 4786 rekombinantnih kliničkih izolata HIV-1 rezistentnih na efavirenz i/ili nevirapin.

Prethodno neliječeni odrasli bolesnici s HIV-1 infekcijom

Prema analizama objedinjenih podataka o bolesnicima s virološkim neuspjehom koji su na početku ispitivanja imali virusno opterećenje $\leq 100\,000$ kopija/ml i rezistenciju na rilpivirin ($n = 5$), provedenima u 96. tjednu, ispitanici su imali križnu rezistenciju na efavirenz ($n = 3$), etravirin ($n = 4$) i nevirapin ($n = 1$).

Učinci na elektrokardiogram

Učinak rilpivirina u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan na QTcF interval ocjenjivao se u randomiziranom, placebo i aktivnim lijekom (moksifloksacin 400 mg jedanput na dan) kontroliranom ukriženom ispitivanju provedenom u 60 zdravih odraslih osoba, u kojem je provedeno 13 mjerenja tijekom razdoblja od 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže. Rilpivirin primijenjen u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan nije povezan s klinički značajnim učinkom na QTc interval.

Kada su se doze rilpivirina veće od terapijskih (75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan) ispitivale u zdravih odraslih osoba, maksimalna srednja vrijednost razlika QTcF intervala u određenoj vremenskoj točki (gornja granica intervala pouzdanosti od 95%) u odnosu na placebo nakon korekcije za početnu vrijednost iznosila je 10,7 (15,3) ms, odnosno 23,3 (28,4) ms. Primjena rilpivirina u dozi od 75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže dovela je do srednje vrijednosti C_{max} koja je bila približno 2,6 puta odnosno 6,7 puta veća od srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže opažene kod primjene preporučene doze rilpivirina od 25 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Nisu primijećeni značajni učinci dolutegravira na QTc interval pri primjeni doza približno trostruko većih od kliničke doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost prelaska s antiretrovirusnog režima (koji sadrži 2 NRTI-ja plus inhibitor integraze, NNRTI ili inhibitor proteaze) na dvojni režim koji uključuje dolutegravir u dozi od 50 mg i rilpivirin u dozi od 25 mg ocjenjivale su se u 2 identična 48-tjedna randomizirana, otvorena, multicentrična ispitivanja neinferiornosti s paralelnim skupinama – SWORD-1 (201636) i SWORD-2 (201637). Ispitanici su bili uključeni ako su primali svoj prvi ili drugi antiretrovirusni režim i ako prethodno nisu doživjeli virološki neuspjeh, nisu imali suspektnu ni poznatu rezistenciju ni na jedan antiretrovirotik te su imali stabilnu supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) tijekom najmanje 6 mjeseci prije probira. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom ili za prelazak na dvojni režim liječenja dolutegravirom plus rilpivirinom jedanput na dan. Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanjima SWORD bio je udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila < 50 kopija/ml (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot algorithm*] za populaciju prethodno izloženih bolesnika predviđenih za liječenje [engl. *intent-to-treat exposed*, ITT-E]).

Prema analizi objedinjenih podataka, početne značajke bile su slične u obje liječene skupine – medijan dobi ispitanika iznosio je 43 godine (28% bilo je u dobi od 50 ili više godina, a 3% u dobi od 65 ili više godina), 22% ispitanika bile su žene, 20% nisu bili bijelci, a 77% imalo je infekciju kategorije A prema CDC klasifikaciji. Medijan broja CD⁺ stanica iznosio je približno 600 stanica/mm³, a 11% ispitanika imalo je broj CD4⁺ stanica manji od 350 stanica/mm³. Prema analizi objedinjenih podataka, 54% ispitanika je prije randomizacije primalo NNRTI-je, 26% inhibitore proteaze, a 20% inhibitore integraze kao treći lijek u sklopu antiretrovirusnog režima s početka ispitivanja.

Primarna analiza objedinjenih podataka pokazala je da je kombinacija dolutegravir plus rilpivirin neinferiorna dotadašnjem kombiniranom antiretrovirusnom režimu, pa je 95% ispitanika u obje skupine postiglo primarnu mjeru ishoda – plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu prema algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava (Tablica 4).

Objedinjeni podaci za primarnu mjeru ishoda i druge ishode (uključujući ishode prema ključnim kovarijatama s početka ispitivanja) iz ispitivanja SWORD-1 i SWORD-2 prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot* algoritam])

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja SWORD-1 i SWORD-2***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	Dotadašnji kombinirani antiretrovirusni režim N=511 n (%)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	486 (95%)	485 (95%)
Razlika između liječenja*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Izostanak virološkog odgovora**	3 (< 1%)	6 (1%)
<u>Razlozi</u>		
Vrijednost u promatranom razdoblju nije bila < 50 kopija/ml	0	2 (< 1%)
Prekid liječenja zbog izostanka djelotvornosti	2 (< 1%)	2 (< 1%)
Prekid liječenja zbog drugih razloga dok vrijednost nije bila < 50 kopija/ml	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Promjena antiretrovirusne terapije	0	1 (< 1%)
Nema viroloških podataka unutar 48. tjedna	24 (5%)	20 (4%)

Razlozi		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti	17 (3%)	3 (< 1%)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga	7 (1%)	16 (3%)
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0	1 (< 1%)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema početnim kovarijatama		
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ na početku liječenja (stanice/mm³)		
< 350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥ 350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Skupina kojoj pripada treći lijek koji se primjenjivao u sklopu antiretrovirusnog režima s početka ispitivanja		
Inhibitori integraze	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
Inhibitori proteaze	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Spol		
muškarci	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
žene	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Rasa		
bijelci	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afroamerikanci/afričko podrijetlo/ostalo	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Dob (godine)		
< 50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥ 50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
<p>* Prilagođeno za početne faktore stratifikacije i ocijenjeno koristeći graničnu vrijednost neinferiornosti od -8%.</p> <p>** Neinferiornost dolutegravira plus rilpivirina u odnosu na dotadašnji kombinirani antiretrovirusni režim među ispitanicima koje se smatralo bolesnicima bez virološkog odgovora dokazana je koristeći graničnu vrijednost neinferiornosti od 4%. Prilagođena razlika (95% CI) od -0,6 (-1,7; 0,6).</p> <p>*** Rezultati analize objedinjenih podataka u skladu su s onima iz pojedinačnih ispitivanja, u kojima je razlika u udjelu ispitanika koji su postigli primarnu mjeru ishoda – plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu (prema <i>snapshot</i> algoritmu) – uz DTG + RPV u odnosu na dotadašnji kombinirani antiretrovirusni režim iznosila -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) u ispitivanju SWORD-1 odnosno 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) u ispitivanju SWORD-2, uz unaprijed određenu graničnu vrijednost neinferiornosti od -10%.</p> <p>N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirin; NNRTI = nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze</p>		

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja SWORD-1 i SWORD-2, u 148. tjednu je 84% ispitanika koji su primali dolutegravir i rilpivirin od početka ispitivanja imalo plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema *snapshot* algoritmu. Među ispitanicima koji su na početku nastavili liječenje dotadašnjim kombiniranim antiretrovirusnim režimom te prešli na dolutegravir i rilpivirin u 52. tjednu, njih 90% imalo je plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 148. tjednu prema *snapshot* algoritmu, što je usporedivo sa stopom odgovora (89%) opaženom u 100. tjednu (slično trajanje izloženosti) u ispitanika koji su primali dolutegravir i rilpivirin od početka ispitivanja.

Učinci na kosti

U podispitivanju u kojem se provodila apsorpcimetrija s pomoću rendgenskih zraka dviju različitih energija (engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA), srednja vrijednost mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) povećala se od početka ispitivanja do 48. tjedna u ispitanika koji su prešli na dolutegravir plus rilpivirin (1,34% za cijeli kuk te 1,46% za lumbalnu kralježnicu) u odnosu na ispitanike koji su nastavili liječenje antiretrovirusnim režimom koji je

uključivao tenofoviridizoproksilfumarat (0,05% za cijeli kuk te 0,15% za lumbalnu kralježnicu). Potencijalni korisni učinci na stopu prijeloma nisu se ispitivali.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene kombinacije dolutegravira i rilpivirina u trudnoći. Rilpivirin se u kombinaciji s osnovnim režimom ocjenjivao u kliničkom ispitivanju provedenom u 19 trudnica, i to tijekom drugog i trećeg tromjesečja i nakon poroda. Farmakokinetički podaci pokazuju da je ukupna izloženost (AUC) rilpivirinu kao dijelu antiretrovirusnog režima bila približno 30% manja tijekom trudnoće nego nakon poroda (6 - 12 tjedana). Od 12 ispitanica koje su završile ispitivanje, njih 10 imalo je virološku supresiju na kraju ispitivanja; u ostale 2 ispitanice povećanje virusnog opterećenja primijećeno je nakon poroda, a sumnja se da je kod jedne od njih bilo uzrokovano suboptimalnim pridržavanjem liječenja. Prijenos infekcije s majke na dijete nije zabilježen ni u jednoga od 10 novorođenčadi majki koje su završile sudjelovanje u ispitivanju i za koje je bio dostupan HIV status. Nije bilo novih nalaza povezanih sa sigurnošću koji bi odstupali od poznatog profila sigurnosti rilpivirina u odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom.

Prema ograničenim podacima prikupljenima u malog broja žena koje su primale dolutegravir u dozi od 50 mg jedanput na dan u kombinaciji s osnovnim režimom, ukupna izloženost (AUC) dolutegraviru bila je 37% manja tijekom drugog tromjesečja trudnoće i 29% manja tijekom trećeg tromjesečja trudnoće nego nakon poroda (6 - 12 tjedana). Od 29 ispitanica koje su završile ispitivanje, njih 27 imalo je virološku supresiju na kraju ispitivanja. Nije utvrđen nijedan slučaj prijenosa infekcije s majke na dijete. Dok je u 24 novorođenčadi potvrđen izostanak infekcije, kod njih 5 se to nije moglo sa sigurnošću utvrditi zbog nepotpunog testiranja (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Juluca u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV infekcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Juluca je bioekvivalentna tableti dolutegravira od 50 mg i tableti rilpivirina od 25 mg primijenjenima zajedno uz obrok.

Farmakokinetika dolutegravira slična je u zdravih ispitanika i u onih s HIV infekcijom. Farmakokinetička varijabilnost dolutegravira je niska do umjerena. U ispitivanjima faze I u zdravih ispitanika, interindividualna vrijednost CVb% za AUC i C_{max} kretala se u rasponu od ~20 do 40%, a za C_{τ} od 30 do 65% u svim ispitivanjima. Interindividualna farmakokinetička varijabilnost dolutegravira bila je veća u ispitanika s HIV infekcijom nego u zdravih ispitanika. Intraindividualna varijabilnost (CVw%) je niža od interindividualne varijabilnosti.

Farmakokinetička svojstva rilpivirina ocjenjivala su se u zdravih odraslih ispitanika i u odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji se prethodno nisu liječili antiretroviroticima. Sistemska izloženost rilpivirinu u načelu je bila manja u bolesnika s HIV-1 infekcijom nego u zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Dolutegravir se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, pri čemu je medijan T_{max} 2 do 3 sata nakon primjene doze u obliku tablete. Maksimalna koncentracija rilpivirina u plazmi nakon peroralne primjene obično se postiže unutar 4 - 5 sati.

Juluca se mora uzeti uz obrok kako bi se omogućila optimalna apsorpcija rilpivirina (vidjeti dio 4.2). Kada se Juluca uzela uz obrok, povećala se i apsorpcija dolutegravira i apsorpcija rilpivirina. Obroci s umjerenim i visokim udjelom masnoća povećali su $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegravira za približno 87%, a C_{max} za približno 75%. Kod primjene uz obrok s umjerenim i visokim udjelom masnoća $AUC_{(0-\infty)}$ rilpivirina

povećao se za 57%, odnosno 72%, a C_{max} za 89%, odnosno 117% u odnosu na primjenu natašte. Uzimanje lijeka Juluca natašte ili samo s napitkom bogatim proteinima može smanjiti koncentracije rilpivirina u plazmi, što bi moglo smanjiti terapijski učinak lijeka Juluca.

Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira ili rilpivirina nije ustanovljena.

Distribucija

Na temelju podataka *in vitro*, dolutegravir se u visokom stupnju (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni volumen distribucije u bolesnika s HIV infekcijom kreće se u rasponu od 17 l do 20 l. Vežanje dolutegravira za proteine u plazmi neovisno je o koncentraciji dolutegravira. Ukupni omjeri koncentracije radioaktivnosti povezane s lijekom u krvi i plazmi u prosjeku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti s krvnim stanicama. Udio nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri niskim razinama albumina u serumu (< 35 g/l), što je primijećeno u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Dolutegravir je pronađen u cerebrospinalnoj tekućini. U 13 prethodno neliječanih ispitanika koji su liječeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tekućini prosječno su iznosile 18 ng/ml (usporedivo s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi te iznad vrijednosti IC_{50}).

Dolutegravir je pronađen u genitalijama žena i muškaraca. AUC u cervikovaginalnoj tekućini, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6 - 10% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. AUC je u sjemenu iznosio 7%, a u rektalnom tkivu 17% odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Približno 99,7% rilpivirina veže se za proteine u plazmi *in vitro*, prvenstveno za albumin. Distribucija rilpivirina u druge odjeljke osim plazme (npr. cerebrospinalnu tekućinu, genitalne izlučevine) nije se ocjenjivala u ljudi.

Biotransformacija

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira glukuronidacijom putem UGT1A1, a manjim dijelom posredstvom CYP3A. Dolutegravir je glavni cirkulirajući spoj u plazmi; eliminacija djelatne tvari u nepromijenjenu obliku kroz bubrege je niska (< 1% doze). Pedeset i tri posto ukupne peroralne doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku kroz feces. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorpcije djelatne tvari ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata u žuč, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi i činiti ishodišni spoj. Trideset i dva posto ukupne peroralne doze izlučuje se kroz mokraću, uglavnom u obliku eter glukuronida dolutegravira (18,9% ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6% ukupne doze) ili metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljika (3,0% ukupne doze).

Ekperimenti *in vitro* ukazuju na to da rilpivirin prvenstveno podliježe oksidacijskom metabolizmu posredovanom enzimima sustava CYP3A.

Interakcije s drugim lijekovima

In vitro dolutegravir nije pokazao ni izravnu ni slabu inhibiciju ($IC_{50} > 50 \mu M$) enzima citokroma P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfat glukuronoziltransferaze (UGT)1A1 ili UGT2B7 ni prijenosnika P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ili MRP4. *In vitro* dolutegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na temelju tih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati za glavne enzime ili prijenosnike (vidjeti dio 4.5).

In vitro, dolutegravir nije bio supstrat ljudskih prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 ni OCT1.

Eliminacija

Dolutegravir ima terminalni poluvijek od ~ 14 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) u bolesnika s HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Terminalno poluvrijeme eliminacije rilpivirina iznosi približno 45 sati. Nakon peroralne primjene jedne doze ¹⁴C-rilpivirina u prosjeku je 85% doze pronađeno u fecesu, a 6,1% u mokraći. U fecesu je rilpivirin u nepromijenjenu obliku u prosjeku činio 25% primijenjene doze. U mokraći je rilpivirin u nepromijenjenu obliku pronađen samo u tragovima (< 1% doze).

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija

Ni Juluca ni kombinacija dolutegravira i rilpivirina kao zasebnih lijekova nisu se ispitivali u djece. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika jer nema dovoljno podataka (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika dolutegravira u 10 adolescenata (u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg) s HIV-1 infekcijom koji su prethodno bili liječeni antiretroviroticima pokazala je da peroralna primjena dolutegravira u dozi od 50 mg jedanput na dan dovodi do izloženosti dolutegraviru usporedive s onom primijećenom u odraslih bolesnika koji su primali dolutegravir u peroralnoj dozi od 50 mg jedanput na dan. Ocijenjena je farmakokinetika u 11 djece u dobi od 6 do 12 godina i pokazalo se da doza od 25 mg jedanput na dan u bolesnika tjelesne težine od najmanje 20 kg te doza od 35 mg jedanput na dan u bolesnika tjelesne težine od najmanje 30 kg dovode do izloženosti dolutegraviru usporedive s onom u odraslih.

Farmakokinetika rilpivirina u 36 adolescentnih ispitanika (od 12 do < 18 godina) s HIV-1 infekcijom prethodno neliječenih antiretroviroticima koji su primali 25 mg rilpivirina jedanput na dan bila je usporediva s onom u prethodno neliječenih odraslih ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su primali rilpivirin u dozi od 25 mg jedanput na dan. U ispitivanja C213 tjelesna težina nije utjecala na farmakokinetiku rilpivirina u pedijatrijskih ispitanika (33 - 93 kg), što je slično onome opaženome u odraslih.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru ili rilpivirinu. Farmakokinetički podaci o primjeni u ispitanika starijih od 65 godina vrlo su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije

Bubrežni klirens djelatne tvari u nepromijenjenu obliku je sporedan put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike dolutegravira provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr < 30 ml/min) i farmakokinetika je odgovarala onoj u zdravih kontrolnih ispitanika. Izloženost dolutegraviru smanjila se za približno 40% u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Mehanizam koji uzrokuje smanjenje izloženosti je nepoznat. Farmakokinetika rilpivirina nije se ispitivala u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Eliminacija rilpivirina kroz bubrege je zanemariva. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Dolutegravir/rilpivirin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti jer se koncentracije rilpivirina u plazmi mogu povećati zbog promjena u apsorpciji, distribuciji i/ili metabolizmu lijeka uzrokovanih bubrežnom disfunkcijom. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti kombinaciju dolutegravira/rilpivirina i snažnog inhibitora CYP3A treba primjenjivati samo ako korist nadmašuje rizik. Dolutegravir/rilpivirin nisu se ispitivali u bolesnika na dijalizi. Budući da se dolutegravir i rilpivirin u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Dolutegravir i rilpivirin se oboje prvenstveno metaboliziraju i izlučuju kroz jetru. Jedna doza dolutegravira od 50 mg primijenjena je u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) te u 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila podjednaka, u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije izloženost nevezanom dolutegraviru bila je 1,5 do 2 puta veća nego u zdravih ispitanika.

U ispitivanju rilpivirina u kojem se 8 bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) uspoređivalo s 8 kontrolnih ispitanika te 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) s 8 kontrolnih ispitanika, izloženost rilpivirinu nakon primjene višestrukih doza bila je 47% veća u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije te 5% veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kod umjerenog oštećenja jetrene funkcije značajno povećana izloženost farmakološki aktivnom, nevezanom rilpivirinu.

Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Dolutegravir/rilpivirin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Učinak teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku dolutegravira ili rilpivirina nije se ispitivao, pa se primjena dolutegravira/rilpivirina ne preporučuje u tih bolesnika.

Spol

Populacijske farmakokinetičke analize podataka iz ispitivanja pojedinačnih sastavnica pokazale su da spol nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku dolutegravira ni rilpivirina.

Rasa

Nisu utvrđene klinički važne razlike u farmakokinetici dolutegravira ili rilpivirina povezane s rasom.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B ili C

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija virusom hepatitisa C nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru ili rilpivirinu. Ispitanici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B ili ispitanici s infekcijom virusom hepatitisa C kojima je bila potrebna terapija za liječenje HCV infekcije nisu bili uključeni u ispitivanja dvojne kombinacije dolutegravira i rilpivirina.

Trudnoća i razdoblje nakon poroda

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici kombinacije dolutegravira i rilpivirina u trudnoći. Prema ograničenim podacima prikupljenima u malog broja žena iz ispitivanja IMPAACT P1026 koje su primale dolutegravir u dozi od 50 mg jedanput na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednja intraindividualna vrijednost C_{max} , AUC_{24h} i C_{24h} ukupnog dolutegravira bila je 26%, 37% odnosno 51% niža nego nakon poroda; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednost C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bila je 25%, 29% odnosno 34% niža nego nakon poroda (vidjeti dio 4.6).

U žena koje su primale rilpivirin u dozi od 25 mg jedanput na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednja intraindividualna vrijednost C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} ukupnog rilpivirina bila je 21%, 29% odnosno 35% manja nego u razdoblju nakon poroda, dok je u trećem tromjesečju vrijednost C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bila 20%, 31% odnosno 42% manja nego u razdoblju nakon poroda (vidjeti dio 4.6).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o dolutegraviru i rilpivirinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Dolutegravir nije bio kancerogen u dugotrajnim ispitivanjima na životinjama, no rilpivirin je povećao broj hepatocelularnih novotvorina u miševa, što bi moglo biti specifično za vrstu.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da dolutegravir prolazi kroz posteljicu.

Dolutegravir nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora pri izloženosti 33 puta većoj od kliničke izloženosti (AUC) pri primjeni doze od 50 mg u ljudi.

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki štakora nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost ni teratogenost (izloženost 38 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki kunića nije uzrokovala razvojnu toksičnost ni teratogenost (izloženost 0,56 puta veća od kliničke izloženosti pri primjeni doze od 50 mg u ljudi, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Ispitivanja rilpivirina na štakorima i kunićima nisu pokazala teratogenost ni dokaze relevantne toksičnosti za zametak ili plod, kao ni učinak na reproduktivnu funkciju pri izloženosti 15 odnosno 70 puta većoj od izloženosti u ljudi pri primjeni preporučene doze od 25 mg jedanput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
povidon (K29/32)
natrijev škroboglikolat
natrijev stearilfumarat
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
povidon (K30)
polisorbat 20
silicificirana mikrokristalična celuloza

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima sigurnima za djecu i polietilenskom toplinski zavarenom zaštitnom folijom. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu s 30 filmom obloženih tableta i sredstvom za sušenje.

Višestruko pakiranje s 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta. Svako pakiranje s 30 filmom obloženih tableta sadrži sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (SAMO POJEDINAČNA PAKIRANJA)

1. NAZIV LIJEKA

Juluca 50 mg/25 mg filmom obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1282/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

juluca

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA – S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Juluca 50 mg/25 mg filmom obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1282/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

juluca

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJE PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA – SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA)

1. NAZIV LIJEKA

Juluca 50 mg/25 mg filmom obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1282/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

juluca

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Juluca 50 mg/25 mg filmom obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Juluca 50 mg/25 mg filmom obložene tablete dolutegravir/rilpivirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Juluca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Juluca
3. Kako uzimati lijek Juluca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Juluca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Juluca i za što se koristi

Juluca je lijek koji sadrži dvije djelatne tvari koje se koriste za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV): dolutegravir i rilpivirin. Dolutegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju *inhibitori integraze*, a rilpivirin pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI).

Juluca se koristi za liječenje HIV infekcije u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koje uzimaju druge antiretrovirusne lijekove i kojima je HIV-1 infekcija pod kontrolom već najmanje 6 mjeseci. Juluca može zamijeniti antiretrovirusne lijekove koje trenutno uzimate.

Juluca održava količinu HIV-a u tijelu na niskoj razini. Tako pomaže održati broj CD4 stanica u Vašem tijelu. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Juluca

Nemojte uzimati lijek Juluca:

- ako ste alergični na dolutegravir, rilpivirin ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)

Nemojte uzimati lijek Juluca ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer oni mogu utjecati na način na koji Juluca djeluje:

- fampridin (također poznat kao dalfamridin; koristi se kod multipla skleroze)
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- rifampicin, rifapentin (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (lijekovi za sprječavanje i liječenje želučanih vriedova, žgaravice ili bolesti refluksa kiseline)

- deksametazon (kortikosteroid koji se koristi kod mnogih stanja kao što su upala i alergijske reakcije) kada se uzima kroz usta ili primjenjuje injekcijom, osim u slučaju liječenja samo jednom dozom
- pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije)

Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o drugim mogućnostima liječenja.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Alergijske reakcije

Juluca sadrži dolutegravir. Dolutegravir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti tijekom liječenja lijekom Juluca.

→ **Pročitajte informacije** u odlomku „Alergijske reakcije“ u dijelu 4. ove upute.

Jetrene tegobe, uključujući hepatitis B i/ili C

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali **tegoba s jetrom**, uključujući hepatitis B i/ili C. Liječnik će možda ocijeniti težinu jetrene bolesti prije nego što odluči možete li uzimati ovaj lijek.

Pripazite na važne simptome

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se razviti i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Ona uključuju:

- simptome infekcija i upale
- bol i ukočenost u zglobovima te tegobe s kostima

Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti tijekom liječenja lijekom Juluca.

→ **Pročitajte informacije u odlomku „Druge moguće nuspojave“, koji se nalazi u dijelu 4. ove upute.**

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se u tih bolesnika nije ispitivao.

Drugi lijekovi i Juluca

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Juluca se ne smije se uzimati zajedno s određenim lijekovima (pogledajte odlomak „Nemojte uzimati lijek Juluca“, naveden ranije u ovom dijelu).

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Juluca ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. I Juluca može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od lijekova *sa sljedećeg popisa*:

- metformin, koji se koristi za liječenje **šećerne bolesti**
- lijekove koji mogu izazvati po život opasne nepravilne srčane otkucaje (*torsade de pointes*). Budući da postoji nekoliko različitih lijekova koji mogu uzrokovati to stanje, pitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni
- lijekove koji se zovu **antacidi**, a koriste se za liječenje **probavnih smetnji i žgaravice**. **Ne smijete uzeti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Juluca ni najmanje 4 sata nakon njegove primjene (pogledajte i dio 3. „Kako uzimati lijek Juluca“)
- **nadomjeske kalcija, nadomjeske željeza i multivitaminske pripravke**, koji se moraju uzimati istodobno s lijekom Juluca, uz obrok. Ako ih ne možete uzeti istodobno s lijekom Juluca, **nemojte uzeti nadomjestak kalcija, nadomjestak željeza ili multivitaminski pripravak** unutar 6 sati prije uzimanja lijeka Juluca ni najmanje 4 sata nakon njegove primjene (pogledajte i dio 3. „Kako uzimati lijek Juluca“)

- lijekove koji se zovu **antagonisti H₂-receptora** (npr. cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin), a koriste se za liječenje želučanih ili **crijevnih vriedova** ili **ublažavanje žgaravice uzrokovane refluksom kiseline**. **Ne smijete uzeti te lijekove** unutar 12 sati prije uzimanja lijeka Juluca ni najmanje 4 sata nakon njegove primjene (pogledajte i dio 3. „Kako uzimati lijek Juluca“)
- bilo koji lijek za liječenje **HIV infekcije**
- rifabutin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TBC) i drugih **bakterijskih infekcija**. Ako uzimate rifabutin, liječnik će Vam možda morati dati dodatnu dozu rilpivirina za liječenje HIV infekcije (pogledajte dio 3. „Kako uzimati lijek Juluca“)
- artemeter/lumefantrin, koji se koriste za sprječavanje razvoja **malarije**
- klaritromicin i eritromicin, koji se koriste za liječenje **bakterijskih infekcija**
- metadon, koji se koristi za liječenje ovisnosti o opioidima
- dabigatraneteksilat, koji se koristi za liječenje **krvnih ugrušaka** ili sprječavanje njihova nastanka

→ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti dogovoriti dodatne kontrolne preglede.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

→ **Primjena lijeka Juluca se ne preporučuje. Obratite se svom liječniku** za savjet.

Uzimanje lijeka Juluca u vrijeme začeća ili tijekom prvih šest tjedana trudnoće također može povećati rizik od urođene mane pod nazivom defekt neuralne cijevi, kao što je spina bifida (rascjep kralježnice).

Ako biste mogli zatrudnjeti dok primete lijek Juluca:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o tome trebate li koristiti kontracepciju, poput kondoma ili tableta.

Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili planirate trudnoću. Vaš će liječnik preispitati mogućnosti liječenja. Nemojte prestati uzimati lijek Juluca bez savjetovanja s liječnikom jer možete naštetiti sebi i svojem nerođenom djetetu.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Male količine dolutegravira, sastojka lijeka Juluca, mogu prijeći u majčino mlijeko. Nije poznato može li i drugi sastojak, rilpivirin, prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Juluca može uzrokovati omaglicu, umor, omamljenost i druge nuspojave koje mogu utjecati na Vašu pozornost.

→ Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

Juluca sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Juluca

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza lijeka Juluca je **jedna tableta jedanput na dan**. Juluca se **mora uzeti uz obrok**. Uzimanje uz obrok važno je za postizanje odgovarajućih razina lijeka u tijelu. Napitak bogat proteinima ne zamjenjuje obrok.
- Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tabletu, kako biste bili sigurni da ćete uzeti cijelu dozu.

Rifabutin

Rifabutin, lijek koji se koristi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, može smanjiti količinu lijeka Juluca u tijelu i tako umanjiti njegovu djelotvornost.

Ako uzimate rifabutin, liječnik će Vam možda morati dati dodatnu dozu rilpivirina. Uzmite tabletu rilpivirina istodobno s lijekom Juluca.

→ Za dodatne savjete o uzimanju rifabutina zajedno s lijekom Juluca, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Antacidi

Antacidi, lijekovi za probavne smetnje i žgaravicu, mogu spriječiti apsorpciju lijeka Juluca u tijelo i tako umanjiti njegovu djelotvornost.

Ne smijete uzeti antacid unutar 6 sati prije uzimanja lijeka Juluca ni najmanje 4 sata nakon njegove primjene.

→ Za dodatne savjete o uzimanju antacida zajedno s lijekom Juluca, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Nadomjesci kalcija, nadomjesci željeza ili multivitaminski pripravci

Nadomjesci kalcija, nadomjesci željeza ili multivitaminski pripravci mogu spriječiti apsorpciju lijeka Juluca u tijelo i tako umanjiti njegovu djelotvornost.

Nadomjesci kalcija, nadomjesci željeza ili multivitaminski pripravci moraju se uzeti istodobno s lijekom Juluca. Juluca se mora uzeti uz obrok.

Ako ne možete uzeti nadomjeske kalcija, nadomjeske željeza ili multivitaminske pripravke istodobno s lijekom Juluca, nemojte ih uzeti unutar 6 sati prije uzimanja lijeka Juluca ni najmanje 4 sata nakon njegove primjene.

→ Za dodatne savjete o uzimanju nadomjestaka kalcija, nadomjestaka željeza ili multivitaminskih pripravaka zajedno s lijekom Juluca, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Antagonisti H₂-receptora (npr. cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin)

Antagonisti H₂-receptora mogu spriječiti apsorpciju lijeka Juluca u tijelo i tako umanjiti njegovu djelotvornost.

Ne smijete uzeti te lijekove unutar 12 sati prije uzimanja lijeka Juluca ni najmanje 4 sata nakon njegove primjene.

→ Za dodatne savjete o uzimanju tih lijekova zajedno s lijekom Juluca, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Ako uzmete više lijeka Juluca nego što ste trebali

Ako uzmete previše Juluca tableta, **odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku**. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Juluca.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Juluca

Ako shvatite da ste zaboravili uzeti lijek Juluca unutar 12 sati nakon uobičajenog vremena primjene, morate uzeti tabletu što je prije moguće. Juluca tableta mora se uzeti uz obrok. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako shvatite da ste zaboravili uzeti lijek nakon što je prošlo već 12 sati, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću prema uobičajenom rasporedu.

→ **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite manje od 4 sata nakon uzimanja lijeka Juluca, uzmite još jednu tabletu uz obrok. Ako povratite više od 4 sata nakon uzimanja lijeka Juluca, ne morate uzeti još jednu tabletu do sljedeće doze prema rasporedu.

Nemojte prestati uzimati lijek Juluca bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Uzimajte ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam liječnik preporučuje. Nemojte ga prestati uzimati, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga, **stoga je vrlo važno da sa svojim liječnikom razgovarate o bilo kojoj promjeni svog zdravstvenog stanja.**

Alergijske reakcije

Juluca sadrži dolutegravir. Dolutegravir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcijom preosjetljivosti*. To je manje česta nuspojava (može se javiti u do 1 na 100 osoba) kod osoba koje uzimaju dolutegravir. Ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožni osip
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili ustiju (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolovi u mišićima ili zglobovima

→ **Odmah se javite liječniku.** Liječnik će možda napraviti pretrage kako bi provjerio rad jetre, bubrega ili krv te će Vam možda reći da prestanete uzimati lijek Juluca.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba:**

- glavobolja
- omaglica
- proljev
- mučnina
- tegobe sa spavanjem (*nesanica*)

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima (aminotransferaza)
- povišene vrijednosti kolesterola
- povišene vrijednosti gušteračne amilaze (probavnog enzima)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba:**

- gubitak teka
- osip
- svrbež (*pruritus*)
- povraćanje
- bol ili nelagoda u trbuhu (*abdomenu*)
- povećanje tjelesne težine
- vjetrovi (*flatulencija*)
- omamljenost
- poremećaji spavanja
- neuobičajeni snovi
- nedostatak energije (*umor*)
- depresija (osjećaj duboke tuge i bezvrijednosti)

- depresivno raspoloženje
- tjeskoba
- suha usta

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene vrijednosti enzima koji nastaju u mišićima (kreatin fosfokinaze)
- smanjen broj krvnih pločica (trombocita), koje sudjeluju u zgrušavanju krvi
- nizak broj bijelih krvnih stanica
- smanjenje vrijednosti hemoglobina
- povećanje vrijednosti triglicerida (jedne vrste masnoća)
- povećanje vrijednosti lipaze (enzima koji sudjeluje u razgradnji masnoća)
- povećanje vrijednosti bilirubina (kojim se određuje funkcija jetre) u krvi

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba**:

- alergijska reakcija (*reakcija preosjetljivosti*) (pogledajte odlomak „Alergijske reakcije“ naveden ranije u ovom dijelu)
- upala jetre (*hepatitis*)
- suicidalne misli i ponašanja (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili mentalnim zdravljem)
- napadaj panike
- bol u zglobovima
- bol u mišićima

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba**:

- zatajenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica ili neobično tamnu mokraću)
- samoubojstvo (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili mentalnim zdravljem)

→ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve probleme s mentalnim zdravljem (pogledajte i druge prethodno navedene probleme s mentalnim zdravljem).

Nuspojave nepoznate učestalosti

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka:

- znakovi ili simptomi upale ili infekcije, primjerice vrućica, zimica, znojenje (*sindrom imunološke reaktivacije*)

Druge moguće nuspojave

U osoba koje primaju kombiniranu terapiju za HIV infekciju mogu se javiti i druge nuspojave.

Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Mogu se razviti simptomi infekcije, uzrokovani

starim i prikrivenim infekcijama koje se razbuktaju kada se tijelo počne boriti protiv njih. Simptomi obično uključuju **vručicu** te neke od sljedećih simptoma:

- glavobolju
- bol u trbuhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunosni sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu

Ako dobijete bilo koji simptom infekcije ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Bol i ukočenost u zglobovima te tegobe s kostima

U nekih osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV infekciju može se razviti stanje koje se zove *osteonekroza*. Kod tog stanja dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjenog dotoka krvi u kosti.

Osobe mogu biti sklonije tom stanju:

- ako dugotrajno uzimaju kombiniranu terapiju
- ako uzimaju i protuupalne lijekove koji se zovu kortikosteroidi
- ako piju alkohol
- ako im je imunosni sustav jako oslabljen
- ako su pretile

Znakovi osteonekroze uključuju:

- ukočenost zglobova
- tupe bolove i probadanja u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:

→ **Obavijestite svog liječnika.**

Učinci na tjelesnu težinu, lipide u krvi i glukozu u krvi:

Tijekom terapije za HIV infekciju može doći do povećanja u tjelesnoj težini te razini lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravstvenim stanjem i načinom života, a ponekad i sa samim lijekovima protiv HIV infekcije. Vaš će liječnik provesti pretrage kako bi utvrdio je li došlo do ovih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Juluca

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu. Ne uklanjati sredstvo za sušenje.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Juluca sadrži

- Djelatne tvari su dolutegravir i rilpivirin. Jedna tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirij natrija i 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.
- Drugi sastojci su: manitol (E421), magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, povidon (K29/32), natrijev škroboglikolat, natrijev stearilfumarat, laktoza hidrat, umrežena karmelozanatrij, povidon (K30), polisorbat 20, silicificirana mikrokristalična celuloza, djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172). Pogledajte odlomke „Nemojte uzimati lijek Juluca“ i „Juluca sadrži laktozu“ u dijelu 2.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Kako Juluca izgleda i sadržaj pakiranja

Juluca filmom obložene tablete su ružičaste, ovalne, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „SV J3T“ na jednoj strani.

Filmom obložene tablete dolaze u bocama zatvorenima zatvaračima sigurnima za djecu. Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje koje smanjuje količinu vlage. Nakon otvaranja boce, sredstvo za sušenje ostavite u boci i nemojte ga uklanjati. Dostupna su i višestruka pakiranja koja sadrže 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja s 30 filmom obloženih tableta). Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + +421 800500589

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.