

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Juluca 50 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og rilpivirin hydroklóríð sem jafngildir 25 mg rilpivirin.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 52 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Bleikar, sporöskjulaga tvíkúptar töflur u.þ.b. 14 x 7 mm, með „SV J3T“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Juluca er ætlað til meðferðar á HIV-1 sýkingu hjá veirufræðilega bældum fullorðnum (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) sem hafa verið á stöðugri retróveirumeðferð í a.m.k. sex mánuði sem eru hvorki með sögu um veirufræðilegan brest né þekkt ónæmi eða grun um ónæmi gegn bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð eða integrasahemlum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun dolutegravirs/rilpivirins á að vera í höndum læknis með reynslu af meðferð HIV sýkingar.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Juluca er ein tafla á dag. Töfluna á að taka með máltíð (sjá kafla 5.2).

Lyf sem innihalda dolutegravir eða rilpivirin hvort í sínu lagi eru fánleg ef hætta á notkun annars virka efnisins eða breyta skammti þess (sjá kafla 4.5). Í þeim tilvikum er vísað í samantekt á eiginleikum þeirra lyfja.

Skammtar sem gleymast

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt af Juluca á að taka gleymda skammtinn eins fljótt og hægt er með máltíð, að því tilskildu að meira en 12 klst. séu þar til á að taka næsta skammt. Ef taka á næsta skammt innan 12 klst. á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingur kastar upp innan 4 klst. eftir töku dolutegravirs/rilpivirins á að taka aðra dolutegravir/rilpivirin töflu með máltíð. Ef sjúklingur kastar upp meira en 4 klst. eftir töku dolutegravirs/rilpivirins þarf hann ekki að taka annan skammt af dolutegraviri/rilpivirini fyrr en kemur að næsta áætlaða skammti.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Juluca hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Ekkert bendir til þess að aldraðir sjúklingar þurfi annan skammt en yngri fullorðnir (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða lokastignýrnasjúkdóm á að nota dolutegravir/rilpivirin með varúð þar sem plasmabéttni rilpivirins getur aukist, sem afleiðing af vanstarfsemi nýrna (sjá kafla 4.5 and 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þeim sem eru í himnuskilun þó er ekki gert ráð fyrir að blóð- og kviðskilun hafi áhrif á útsetningu fyrir dolutegraviri eða rilpivirini (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig A eða B). Dolutegravir/rilpivirin á að nota með varúð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig C). Því er notkun dolutegravirs/rilpivirins ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Juluca hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Juluca verður að taka inn einu sinni á dag **með máltíð** (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að gleypa filmuhúðuðu töfluna heila með vatni og hana á hvorki að tyggja né mylja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun eftirtalinna lyfja samhliða:

- fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin);
- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin;
- rifampicin, rifapentin;
- prótónpumpuþeamlar t.d. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- dexametason til altæktrar notkunar, fyrir utan stakskammtameðferð;
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum við notkun dolutegravirs sem einkennast af útbrotum, almennum einkennum og stundum líffærastrafstruflun þ.m.t. alvarlegum lifrarviðbrögðum. Við teikn eða einkenni ofnæmisviðbragða á strax að hætta notkun dolutegravirs/rilpivirins (þ.m.t. en takmarkast ekki við veruleg útbrot eða útbrot ásamt hækkun lifrarendsíma, hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blóðrur, sár í munni, tárubólga, andlitsbjúgur, eósíníklafjöld, ofnæmisbjúgur). Fylgjast á með klínísku ástandi þ.m.t. lifraramínótransferösum og bilirúbíni. Ef meðferð með dolutegraviri/rilpivirini ekki hætt strax eftir að ofnæmisviðbrögð koma fram geta ofnæmisviðbrögðin orðið lífshættuleg.

Þyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirumeðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu og líkamsþyngd eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitum og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Hjarta og æðar

Við skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar (75 mg og 300 mg einu sinni á dag) var rilpivirin tengt við lengingu QTc bils á hjartalínuriti (sjá kafla 4.5 og 5.1). Við ráðlagða 25 mg skammta einu sinni á dag orsakaði rilpivirin ekki klínískt marktæk áhrif á QTc. Gæta á varúðar við notkun dolutegravirs/rlpivirins samhliða lyfjum sem þekkt er að valdi hættu á *Torsade de Pointes*.

Tækifærissýkingar

Sjúklingum skal bent á að meðferð með dolutegraviri/rlpivirini lækni ekki HIV sýkingu og að þeir geti áfram fengið tækifærissýkingar eða aðra fylgikvilla HIV sýkingar. Sjúklingar eiga því að vera áfram undir nánú klínísku eftirliti sérfræðinga með reynslu af meðferð þessara HIV tengdu sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (m.a. notkun barkstera, biphosphonata, áfengisneysla, alvarleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða við langtímaútsetningu fyrir samsettri retróveirumeðferð. Sjúklingum á að ráðleggja að leita lækni aðstoðar ef þeir finna fyrir liðverkjum og sársauka, stirðleika í liðum eða erfðleikum með hreyfingar.

Sjúklingar með lifrabólgu B eða C

Klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B. Læknar eiga að hafa gildandi leiðbeiningar um meðferð til hliðsjónar við meðferð á HIV sýkingu hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu C. Aukin tíðni á hækkun lifrarendsímna (1. stigs) kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri og rilpivirini og voru einnig með lifrabólgu C, miðað við þá sem voru ekki með sýkingu samhliða. Ráðlagt er að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða C.

Milliverkanir við önnur lyf

Dolutegravir/rlpivirin á ekki að gefa samhliða öðrum retróveirulyfjum til meðferðar á HIV (sjá kafla 4.5).

Juluca á ekki að taka samhliða öðru lyfi sem inniheldur dolutegravir eða rilpivirin, ef frá er talin meðferð með rifabutini samhliða (sjá kafla 4.5).

H₂-viðtakablokkar

Dolutegravir/rlpivirin á ekki að gefa samtímis H₂-viðtakablokkum. Ráðlagt er að gefa þessi lyf 12 klst. fyrir eða 4 klst. eftir dolutegravir/rlpivirin (sjá kafla 4.5).

Sýrubindandi lyf

Dolutegravir/rlpivirin á ekki að gefa samtímis sýrubindandi lyfjum. Ráðlagt er að gefa þessi lyf 6 klst. fyrir eða 4 klst. eftir dolutegravir/rlpivirin (sjá kafla 4.5).

Bætiefni og fjölvítamín

Kalk- eða járnuppbót eða fjölvítamín á að gefa samtímis dolutegraviri/rlpivirini samhliða máltíð. Ef ekki er unnt að taka kalk- eða járnuppbót eða fjölvítamín samtímis dolutegraviri/rlpivirini er ráðlagt að taka þessi bætiefni 6 klst. fyrir eða 4 klst. eftir dolutegravir/rlpivirin (sjá kafla 4.5).

Metformin

Dolutegravir eykur þéttni metformíns. Íhuga á aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravir/rilpivirin samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórn (sjá kafla 4.5). Brotthvarf metformíns er um nýru og því er mikilvægt að fylgjast með nýrnastarfsemi við samhliða notkun dolutegravir/rilpivirin. Þessi samsetning getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (stig 3a kreatínínúthreinsun 45–59 ml/mín.) og því ráðlagt að gæta varúðar. Íhuga á vandlega að minnka metformin skammt.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá sjúklingum með HIVsmit sem eru með verulegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirumeðferðar (CART) getur bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra komið fram og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða einkenni geta ágerst. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna *cytomegalóveiru*, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta á öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsónæmissjúkdómar (t.d. Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmisliðarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilvik komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Hjálparefni

Juluca inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem eru mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Juluca er ætlað til notkunar sem heildstæð meðferð við HIV-1 sýkingu og á ekki að gefa með öðrum retróveirulyfjum til meðferðar á HIV. Því eru upplýsingar um milliverkanir við önnur retróveirulyf ekki tilgreindar. Juluca inniheldur dolutegravir og rilpivirin, því eiga allar þekktar milliverkanir við þessi virku efni við um Juluca. Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dolutegravirs og rilpivirins

Brotthvarf dolutegravirs er aðallega með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase). Dolutegravir er einnig hvarfefni UGT1A3, UGT1A9, (CYP)3A4 (cytokrómi P450), P-gp (P-glycoprotein) og BCRP (breast cancer resistance protein). Lyf sem örva þessi ensím geta því dregið úr plasmabéttni dolutegravirs og minnkað áhrif dolutegravirs (sjá töflu 1). Gjöf dolutegravirs/rilpivirins samhliða öðrum lyfjum sem hindra þessi ensím getur aukið plasmabéttni dolutegravirs (sjá töflu 1).

Nokkur sýruhamlandi lyf skerða frásög dolutegravirs (sjá töflu 1).

Rilpivirin umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Lyf sem virkja eða hamla CYP3A geta því haft áhrif á úthreinsun rilpivirins (sjá kafla 5.2). Gjöf dolutegravirs/rilpivirins samhliða lyfjum sem virkja CYP3A getur dregið úr plasmabéttni rilpivirins sem getur minnkað meðferðaráhrif dolutegravirs/rilpivirins (sjá töflu 1). Gjöf dolutegravirs/rilpivirins samhliða lyfjum sem hamla CYP3A getur aukið plasmabéttni rilpivirins (sjá töflu 1). Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða lokastignýrnasjúkdóm á aðeins að nota dolutegravir/rilpivirin ásamt öflugum CYP3A hemli ef ávinningur vegur þyngra en áhætta (sjá kafla 4.2).

Gjöf dolutegravirs/rilpivirins samhliða lyfjum sem auka sýrustig í maga getur dregið úr plasmabéttni rilpivirins sem getur hugsanlega dregið úr meðferðaráhrifum dolutegravirs/rilpivirins.

Áhrif dolutegravirs og rilpivirins á lyfjahvörf annarra lyfja

Samkvæmt *in vivo* og/eða *in vitro* gögnum er ekki gert ráð fyrir að dolutegravir hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða flutningsferja t.d. CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.2).

In vitro hamlaði dolutegravir OCT2 (lífræna katjónaflutningsferja 2) og MATE1 (fjölyfja- og eiturefnaútþrýstiflutningsferjan) í nýrum. *In vivo* minnkaði kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum um 10-14% (seytti hlutinn er háður flutningi með OCT2 og MATE1). *In vivo* getur dolutegravir aukið plasmabéttni lyfja með útskilnað sem er háður OCT2 og/eða MATE1 (t.d. fampridin [einnig þekkt sem dalfampridin], metformin) (sjá töflu 1 og kafla 4.3 og 4.4).

In vitro hamlaði dolutegravir upptöku lífrænu anjónaferjanna OAT1 og OAT3 í nýrum. Miðað við skort á áhrifum á lyfjahvörf OAT hvarfefnisins tenofovirs *in vivo*, er OAT1 hömlun *in vivo* ólíkleg. OAT3 hömlun hefur ekki verið rannsökuð *in vivo*. Dolutegravir getur aukið plasmabéttni lyfja með útskilnað sem er háður OAT3.

Ólíklegt er að rilpivirinn 25 mg einu inni á dag hafi klínísk áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ensíma.

Rilpivirinn hamlar P-gp *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). Í klínískri rannsókn hafði rilpivirinn engin veruleg áhrif á lyfjahvörf digoxins. Hins vegar er ekki hægt að útiloka algjörlega að rilpivirinn geti aukið útsetningu fyrir öðrum lyfjum sem flutt eru með P-gp sem eru næmari fyrir hömlun P-gp í þörmum t.d. dabigatran etexilat.

Rilpivirinn er hemill flutningsferjunnar MATE-2K *in vitro* með IC₅₀ sem nemur <2,7 nM. Klínísk áhrif þessara niðurstaðna eru ekki þekkt eins og er.

Tafla með milliverkunum

Valdar staðfestar og fræðilega mögulegar milliverkanir dolutegravirs, rilpivirins og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 1.

(aukning er gefin til kynna sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttni-tímaferli sem „AUC“, hámarksþéttni sem „C_{max}“, lágmarksþéttni sem „C_{min}“, þéttni í lok skammtabils sem „C_τ“).

Tafla 1: Lyfjamilliverkanir

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Breyting á faldmeðaltali (%)	Ráðleggingar um samhliða gjöf
Virk efni gegn veirum		
Tenofovir disoproxil / Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Tenofovir disoproxil / Rilpivirinn ^{1,2}	Rilpivirinn AUC ↔	

	$C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Tenofovir AUC $\uparrow$ 23% $C_{min} \uparrow$ 24% $C_{max} \uparrow$ 19%	
Tenofovir alafenamide / Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Tenofovir alafenamide / Rilpivirin ¹	Rilpivirin $\leftrightarrow$	
Lamivudin/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Lamivudin/ Rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$ (ekki rannsakað)	
Entecavir/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Entecavir/ Rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$ (ekki rannsakað)	
Daclatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 33% $C_{max} \uparrow$ 29% $C_{\tau} \uparrow$ 45% Daclatasvir $\leftrightarrow$	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Daclatasvir/ Rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$	
Simeprevir/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Simeprevir/ Rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \uparrow$ 25% $C_{max} \leftrightarrow$ Simeprevir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \uparrow$ 10%	
Sofosbuvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Sofosbuvir/ Rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \uparrow$ 21% Umbrotsefni sofosbuvirs GS-331007 $\leftrightarrow$	

	AUC ↔ C _{max} ↔	
Ledipasvir/ Sofosbuvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
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% Umbrotsefni sofosbuvirs GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C _{min} ↑ 10% C _{max} ↑ 8%	
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Umbrotsefni sofosbuvirs GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ribavirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Ribavirin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (ekki rannsakað)	
Önnur virk efni		
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
Digoxin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Digoxin/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔ Digoxin AUC ↔	

	C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Krampaleysandi lyf</i>		
Carbamazepin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Efnaskiptaörvar geta dregið verulega úr plasmabéttni dolutegravirs/rilpivirins og valdið þannig verkunarleysi. Ekki á að gefa dolutegravir/rilpivirin samhliða þessum efnaskiptaörvum (sjá kafla 4.3).
Carbamazepin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir marktækri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (virkjun CYP3A ensíma).	
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir lækkun vegna virkunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, gert er ráð fyrir svipaðri lækkun á útsetningu fyrir carbamazepini.	Efnaskiptaörvar geta dregið verulega úr plasmabéttni dolutegravirs/rilpivirins og valdið þannig verkunarleysi. Ekki á að gefa dolutegravir/rilpivirin samhliða þessum efnaskiptaörvum (sjá kafla 4.3).
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (virkjun CYP3A ensíma).	
<i>Azól-sveppalyf</i>		
Ketoconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlagja skammta.
Ketoconazol/ Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (hömlun CYP3A ensíma). Ketoconazol AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (virkjun CYP3A vegna stórs skammts rilpivirins í rannsókninni).	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlagja skammta.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Rilpivirin ↑ Ekki rannsakað. Getur aukið plasmabéttni rilpivirins (hömlun CYP3A ensíma).	

Voriconazol/ Rilpivirin		
<i>Jurtalyf</i>		
Jóhannesarjurt/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir lækkun vegna virkjunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, gert er ráð fyrir svipaðri minnkun á útsetningu og kom fram varðandi carbamazepin.	Gjöf samhliða getur valdið verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins. Þetta getur valdið verkunarleysi dolutegravirs/rilpivirins. Ekki á að gefa dolutegravir/rilpivirin samhliða jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3).
Jóhannesarjurt/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (virkjun CYP3A ensíma).	
<i>Kalíumgangalokar</i>		
Fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin)/ dolutegravir	Fampridin ↑	Samhliða notkun með dolutegraviri getur hugsanlega valdið krömpum vegna aukinnar plasmabéttni fampridins vegna hömlunar OCT2 flutningspróteins; samhliða notkun hefur ekki verið rannsökuð. Frábending er fyrir samhliða notkun fampridins og dolutegravirs/rilpivirins (sjá kafla 4.3).
<i>Prótónpumpuhemlar</i>		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Gjöf samhliða getur valdið verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins. Þetta getur valdið verkunarleysi dolutegravirs/rilpivirins. Ekki á að gefa dolutegravir/rilpivirin samhliða prótónpumpuhemlum (sjá kafla 4.3).
Omeprazol/ Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (minnkað frásog vegna hækkaðs sýrustigs í maga).	
	Omeprazol AUC ↓ 14% C _{min} NA C _{max} ↓ 14%	
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (minnkað frásog vegna hækkaðs sýrustigs í maga).	
<i>H₂-viðtakahemlar</i>		
Famotidin Cimetidin Nizatidi Ranitidin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun samsetningarinnar dolutegravir/rilpivirin og H ₂ -viðtakablokka. Eingöngu á að nota H ₂ -viðtakablokka sem unnt er að gefa einu sinni á dag.

Famotidin/ Rilpivirin^{1,2} 40 mg stakur skammtur tekinn 12 klst. fyrir töku rilpivirins Famotidin/ Rilpivirin^{1,2} 40 mg stakur skammtur tekinn 2 klst. fyrir töku rilpivirins Famotidin/ Rilpivirin^{1,2} 40 mg stakur skammtur tekinn 4 klst. eftir töku rilpivirins Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ Rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (minnkað frásog vegna hækkaðs sýrustigs í maga). Rilpivirin AUC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21% Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (minnkað frásog vegna hækkaðs sýrustigs í maga).	H₂- viðtakablokka á að taka töluvert fyrir eða eftir gjöf dolutegravirs/rilpivirins (minnst 4 klst. eftir eða 12 klst. fyrir)
<i>Sýrubindandi lyf og bætiefni</i>		
Sýrubindandi lyf (t.d. ál magnesium hydroxíð og/eða kalsíumkarbónat/ Dolutegravir¹ Sýrubindandi lyf (t.d. ál magnesium hydroxíð og/eða kalsíumkarbónat/ Rilpivirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C₂₄ ↓ 74% (komplexbinding við fjölgildar jónir). Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (minnkað frásog vegna hækkaðs sýrustigs í maga).	Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun samsetningarinnar dolutegravir/rilpivirin og sýrubindandi lyfja. Sýrubindandi lyf á að taka töluvert fyrir eða eftir gjöf dolutegravirs/rilpivirins (minnst 6 klst. fyrir eða 4 klst. eftir).
Kalkuppbót/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C₂₄ ↓ 39% (komplexbinding við fjölgildar jónir).	Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun dolutegravirs/rilpivirins samhliða bætiefnum. Kalkuppbót, járnuppbót eða fjölvítamín á að taka samtímis dolutegraviri/rilpivirini með máltíð.
Járnuppbót/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56% (komplexbinding við fjölgildar jónir).	Ef ekki er unnt að taka kalk- eða járnuppbót eða fjölvítamín samtímis dolutegraviri/rilpivirini er ráðlagt að taka þessa bætiefni talsvert fyrir eða eftir dolutegravir/rilpivirin (minnst 6 klst. áður eða 4 klst. eftir).
Fjölvítamín/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C₂₄ ↓ 32%	

	(komplexbinding við fjölgildar jónir).	
Barksterar		
Prednison/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Prednison/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (ekki rannsakað)	
Dexametason/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Gjöf samhliða getur valdið verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins. Þetta getur valdið verkunarleysi dolutegravirs/rilpivirins. Ekki á að gefa dolutegravir/rilpivirin samhliða dexametasoni til altækrar notkunar (nema sem stakan skammt) sjá kafla 4.3. Íhuga á önnur úrræði, einkum fyrir langtímanotkun.
Dexametason/ Rilpivirin (altækt, fyrir utan notkun staks skammts)	Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir skammtaháðri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (virkjun CYP3A ensíma).	
Sykursýkilyf		
Metformin/ Dolutegravir ¹	Metformin ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	Íhuga á skammtaaðlögun metformins þegar meðferð með dolutegraviri/rilpivirini hefst og þegar henni er lokið til að viðhalda blóðsykursstjórn. Hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi á að íhuga skammtaaðlögun metformins við samhliða gjöf dolutegravirs vegna aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi vegna aukinnar þéttni metformins (kafla 4.4).
Metformin/ Rilpivirin ¹	Metformin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Lyf við mýkóbakteríum		
Rifampicin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma).	Gjöf samhliða getur valdið verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins, sem getur leitt til verkunarleysis dolutegravirs/rilpivirins. Ekki á að gefa dolutegravir/rilpivirin samhliða rifampicini (sjá kafla 4.3).
Rifampicin/ Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (virkjun CYP3A ensíma). Rifampicin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔	
Rifabutin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma).	Líklegt er að samhliða gjöf valdi verulegri lækkun á plasmabéttni rilpivirins (hömlun CYP3A ensíma). Þegar Juluca er gefið samhliða rifabutini á að taka eina 25 mg töflu af rilpivirini á dag til viðbótar um leið og Juluca er tekið, meðan á samhliða gjöf rifabutins stendur (fyrir þessa skammtaaðlögun er

Rifabutin/ Rilpivirin¹ 300 mg einu sinni á dag² 300 mg einu sinni á dag (+ rilpivirin 25 mg einu sinni á dag) 300 mg einu sinni á dag (+ rilpivirin 50 mg einu sinni á dag)	Rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-<i>O</i>-desacetyl-rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31% Rilpivirin AUC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%* * samanborið við 25 mg einu sinni á dag Rilpivirin eingöngu (virkjun CYP3A ensíma).	fáanlegt lyfjaform með rilpivirini einu sér, sjá kafla 4.2).
Rifapentin/ Dolutegravir Rifapentin/ Rilpivirin	Dolutegravir ↓ (ekki rannsakað) Rilpivirin ↓ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir verulegri lækkun á plasmabéttun rilpivirins.	Gjöf samhliða getur valdið verulegri lækkun á plasmabéttun rilpivirins. Þetta getur valdið verkunarleysi dolutegravirs/rilpivirins. (hömlun CYP3A ensíma). Ekki á að gefa dolutegravir/rilpivirin samhliða rifapentini (sjá kafla 4.3).
<i>Malariulyf</i>		
Artemether/ Lumefantrín/ Dolutegravir Artemether/ Lumefantrín/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað) Rilpivirin ↓ ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir rilpivirini (virkjun CYP3A ensíma).	Gæta á varúðar þegar dolutegravir/rilpivirin er notað ásamt artemether/lumefantrini.
Atovaquon/ Proguanil/ Dolutegravir Atovaquon/ Proguanil/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað) Rilpivirine ↔ (ekki rannsakað).	Ekki þarf að aðlaga skammta
<i>Sýklalyf, macrolíðar</i>		
Clarithromycin Erythromycin /Dolutegravir Clarithromycin Erythromycin /Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað) Rilpivirin ↑ Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir rilpivirini (hömlun CYP3A ensíma).	Þhuga á önnur úrræði þegar það er mögulegt t.d. azithromycin.

<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Ethinyl estradiol (EE)¹ og norelgestromin (NGMN)¹/ Dolutegravir Ethinyl estradiol (EE)¹ og norethindron¹/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% Rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17% Norethindron ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ *byggt á eldri viðmiðum.	Dolutegravir og rilpivirin höfðu ekki áhrif á plasmabéttni ethinyl estradiols og norelgestromin (dolutegravir) eða norethindrons (rilpivirin) svo nokkru nemi klínískt. Ekki þarf að aðlaga skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku við samhliða gjöf Juluca.
<i>Verkjalyf</i>		
Metadon/ Dolutegravir¹ Metadon/ Rilpivirin¹	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_τ ↓ 1% Rilpivirin: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14% *byggt á eldri viðmiðum.	Ekki þarf að aðlaga skammta þegar meðferð með metadoni samhliða dolutegraviri/rilpivirini er hafin. Þó er klínískt eftirlit ráðlegt þar sem hugsanlega þarf að aðlaga viðhaldsmeðferð með metadoni hjá sumum sjúklingum.
Paracetamol/ Dolutegravir Paracetamol/ Rilpivirin^{1,2}	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað) Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Segavarnarlyf</i>		
Dabigatran etexilate/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Gæta skal varúðar við notkun samsetningarinnar dolutegravir/rilpivirin og dabigatran etexilat.

Dabigatran etexilate/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ Ekki rannsakað. Dabigatran etexilate ↑ Ekki er hægt að útiloka hættu á aukinni plasmabéttni dabigatrans. (hömlun P-gp í þörmum).	
HMG CO-A redúktasahemlar		
Atorvastatin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Atorvastatin/ Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorvastatin AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
Phosphodiesterasi tegund 5 (PDE-5) hemlar		
Sildenafil / Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Sildenafil/ Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (ekki rannsakað)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (ekki rannsakað)	

¹ Milliverkanir milli dolutegravir og/eða rilpivirins og lyfsins voru metnar í klínískri rannsókn.

Allar aðrar milliverkanir sem eru sýndar eru áætlaðar.

² Þessi rannsókn á milliverkunum var gerð með stærri skömmtum af rilpivirini en ráðlagðir eru, til að meta hámarksáhrif á lyfið sem gefið var samhliða.

NA = Á ekki við

Lyf sem lengja QT bil

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar milliverkanir m.t.t. lyfhrifa milli rilpivirins og lyfja sem lengja QTc bil á hjartalínuriti. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum reyndust rilpivirin skammtar sem voru stærri en meðferðarskammtar (75 mg einu sinni á dag og 300 mg einu sinni á dag) lengja QTc bil á hjartalínuriti (sjá kafla 5.1). Dolutegravir/rilpivirin á að nota með varúð við gjöf samhliða lyfjum sem þekkt er að valdi hættu á *Torsade de Pointes*.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Minnkuð útsetning fyrir dolutegraviri og rilpivirini kom fram á meðgöngu (sjá kafla 5.1, 5.2). Í 3. stigs rannsóknum hefur minnkuð útsetning fyrir rilpivirini, svipuð þeirri sem komið hefur fram á meðgöngu, verið tengd aukinni hættu á veirufraðilegum bresti. Notkun Juluca á meðgöngu er ekki ráðlögð.

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá umtalsverðum fjölda þungaðra kvenna (yfir 1.000 birtar niðurstöður) benda til þess að dolutegravir valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura. Upplýsingar um notkun lyfsins hjá takmörkuðum fjölda þungaðra kvenna (300-1.000 þunganir) benda til þess að rilpivirinn valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun (innan við 300 birtar niðurstöður) um notkun þessarar tvíþætту meðferðar hjá þunguðum konum.

Öryggi og verkun tvíþættrar meðferðar með dolutegraviri og rilpivirini hefur ekki verið rannsakað á meðgöngu.

Samkvæmt tveimur umfangsmiklum rannsóknum á eftirliti með fæðingum (yfir 14.000 þunganir) í Botswana (Tsepamo) og Eswatini, og öðrum gögnum, bendir ekki til aukinnar hættu á göllum í taugapípu eftir útsetningu fyrir dolutegraviri.

Tíðni galla í taugapípu er almennt 0,5-1 tilvik fyrir hver 1.000 lifandi fædd börn (0,05-0,1%).

Samkvæmt upplýsingum úr Tsepamo rannsókn er ekki marktækur munur á algengi galla í taugapípu (0,11%) hjá ungbörnum mæðra sem notuðu dolutegravir við getnað (yfir 9.400 útsetningar) samanborið við þær sem fengu retróveirumeðferð sem ekki innihélt dolutegravir (0,11%), eða samanborið við konur sem ekki eru með HIV (0,07%).

Samkvæmt upplýsingum úr Eswatini rannsókn er algengi galla í taugapípu (0,08%) það sama hjá ungbörnum mæðra sem notuðu dolutegravir við getnað (yfir 4.800 útsetningar) og hjá ungbörnum mæðra sem ekki eru með HIV (0,08%).

Greining upplýsinga úr gagnagrunni fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) fyrir fleiri en 1.000 meðgöngur þar sem dolutegravir var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu, og milli 300-1.000 meðgöngur þar sem notkun rilpivirins á fyrsta þriðjungi meðgöngu bendir ekki til aukinnar hættu á alvarlegum fæðingargöllum með hvorki dolutegraviri né rilpivirini samanborið við bakgrunns tíðni eða konur með HIV. Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir, úr gagnagrunni fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja (færri en 300 útsett tilvik á fyrsta þriðjungi meðgöngu) um notkun dolutegravirs + rilpivirins hjá þunguðum konum.

Í dýrarannsóknum með dolutegraviri á eiturverkun á æxlun komu ekki fram aukaverkanir á þroska þ.m.t. gallar á taugapípu. Dýrarannsóknir með rilpivirini benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Dolutegravir fer yfir fylgju hjá mönnum. Hjá þunguðum konum með HIV var miðgildi þéttni dolutegravirs í naflastreng u.þ.b. 1,3 falt meiri samanborið við útlæga plasmabéttni hjá móður.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun dolutegravirs hjá nýburum.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort rilpivirinn skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar hjá dýrum sýna útskilnað rilpivirins í mjólk. Dolutegravir skilst út í brjóstamjólk í litlu magni (sýnt hefur

verið fram á hlutfall dolutegravirs í brjóstamjólk og plasma móður að miðgildi 0,033). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um áhrif dolutegravirs á nýbura/ungbörn.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dolutegravirs og rilpivirins á frjósemi hjá körlum og konum. Dýrarannsóknir benda ekki til áhrif sem skipta máli klínískt á frjósemi hjá körlum og konum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Juluca hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að greint hafi verið frá þreytu, sundli og svefnhöfuga meðan á meðferð með innihaldsefnum Juluca stendur. Við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla skal hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanir Juluca.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá við notkun Juluca (úr klínískum rannsóknum sjá kafla 5.1) voru niðurgangur (2%) og höfuðverkur (2%).

Alvarlegasta aukaverkunin sem tengist meðferð með dolutegraviri (úr sameinuðum 2b og 3. stigs klínískum rannsóknum) sem komu fram hjá einstökum sjúklingum var ofnæmisviðbrögð sem fólu í sér útbrot og veruleg áhrif á lifur (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar fyrir öryggisgagnagrunninn eru úr tveimur samskonar, slembuðum, opnum rannsóknum, SWORD-1 og SWORD-2 (sjá kafla 5.1), sameinuðum rannsóknum á hvoru innihaldsefni fyrir sig og reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanirnar sem taldar eru a.m.k. hugsanlega tengjast meðferð með virku efnum í Juluca samkvæmt klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu eru taldar upp í töflu 2 eftir líffærakerfum, líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla með samantekt á aukaverkunum Juluca samkvæmt klínískri rannsókn og reynslu eftir markaðssetningu Juluca og stakra þátta þess

Líffærakerfi	Tíðni ¹	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	algengar	fækkun hvítra blóðkorna minnkun blóðrauða fækkun blóðflagna
	tíðni ekki þekkt	járnkímfrumublóðleysi ²
Ónæmiskerfi	sjaldgæfar	ofnæmi (sjá kafla 4.4)
	tíðni ekki þekkt	ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Efnaskipti og næring	mjög algengar	aukið heildarkólesteról (fastandi) aukið LDL-kólesteról (fastandi)
	algengar	minnkuð matarlyst aukning þriglýseríða (fastandi)
Geðræn vandamál	mjög algengar	svefnleysi
	algengar	óeðlilegar draumfarir þunglyndi svefntruflanir dapurleiki kvíði
	sjaldgæfar	sjálfvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraun (einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm), felmturskast
	mjög sjaldgæfar	sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm)
Taugakerfi	mjög algengar	höfuðverkur sundl
	algengar	svefnhöfgi
Meltingarfæri	mjög algengar	ógleði aukning á amýlasa frá brisi niðurgangur
	algengar	kviðverkur uppköst uppbemba aukning lípasa ópægindi í kvið verkur ofarlega í kvið munþurrkur
Lifur og gall	mjög algengar	aukning transamínasa aukning alanín aminotransferasa (ALT) og/eða aspartat aminotransferasa (AST)
	algengar	aukning bilirúbíns
	sjaldgæfar	lifrabólga
	mjög sjaldgæfar	bráð lifrabílu ³
Húð og undirhúð	algengar	útbrot kláði
Stoðkerfi og bandvefur	sjaldgæfar	liðverkir vöðvaverkir

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	algengar	þreyta
Rannsóknaniðurstöður	algengar	aukning kreatínínasa, þyngdaraukning
¹ Tíðni er tilgreind samkvæmt hámarkstíðni sem kom fram í sameinuðu SWORD rannsóknunum eða rannsóknum með stöku virku efnunum ² Tilkynnt hefur verið um afturkræft járnkímfrumublóðleysi við notkun lyfja sem innihalda dolutegravir. Þáttur dolutegravirs í þessum tilvikum er óljós. ³ Þessi aukaverkun kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu með dolutegravir í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum. Tíðniflokkunin „mjög sjaldgæf“ er metin út frá skýrslum eftir markaðssetningu.		

Lýsing á völdum aukaverkunar

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Dolutegravir eða rilpivirin hafa verið tengd auknu kreatíníni í sermi sem kom fram fyrstu viku meðferðar við gjöf samhliða öðrum retróveirulyfjum. Aukning kreatíníns í sermi varð á fyrstu fjórum vikum meðferðar með dolutegraviri/riplivirini og hélst stöðugt í 148 vikur. Meðalbreyting frá upphafsgildi 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (staðalfrávik 10,4 $\mu\text{mol/l}$) kom fram eftir 148 vikna meðferð. Þessar breytingar tengdust hömlun á virkum flutningi og eru ekki taldar skipta máli klínískt þar sem þær gefa ekki til kynna breytingu á gaukslíunarhraða.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirumeðferð stendur (sjá kafla 4.4.).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök einkenni eða teikn er þekkt við bráða ofskömmun dolutegravirs eða rilpivirins fyrir utan það sem talið er upp sem aukaverkanir.

Frekari meðferð á að vera eins og við á klínískt eða samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð, þar sem það á við. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmun dolutegravirs/riplivirins. Við ofskömmun á sjúklingurinn að fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti m.a. á að fylgjast með lífsmörkum og hjartalínuriti (QT bil) eftir þörfum. Þar sem dolutegravir og rilpivirin eru mikið próteinbundin í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virku efnin að ráði með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR21

Verkunarháttur

Dolutegravir hamlar HIV-integrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokka flutningsþrep DNA samþættingu retróveiru sem er nauðsynlegt fyrir endurmyndun HIV.

Rilpivirin er diarylpyrimidin bakritahemill sem ekki er nukleósíð (NNRTI) á HIV-1. Áhrif rilpivirins eru miðluð af hömlun án samkeppni á HIV-1 bakrita. Rilpivirin hamlar ekki DNA pólýmerasa α , β og γ í frumum manna.

Lyfhrif

Veiruhamlandi virkni í frumuræktun

IC₅₀ fyrir dolutegravir í ýmsum rannsóknarstofustofnum með notkun einkjörnunga í blóði (PBMC) var 0,5 nM og á bilinu 0,7-2 nM með notkun MT-4-frumna. Svipuð IC₅₀ gildi komu fram í klínískum stofnum án verulegs munar á milli undirtegunda; í safni 24 HIV-1 stofna úr klösum (clades) A, B, C, D, E, F og G og hópi O var meðalgildi IC₅₀ 0,2 nM (á bilinu 0,02-2,14). Meðalgildi IC₅₀ fyrir 3 HIV-2 stofna var 0,18 nM (á bilinu 0,09-0,61).

Rilpivirin hafði veiruhamlandi virkni gegn rannsóknarstofustofnum HIV-1 af villigerð í bráðsýktri T-frumulínu með miðgildi IC₅₀ fyrir HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Veiruhamlandi virkni rilpivirins *in vitro* gegn HIV-2 er takmörkuð, með IC₅₀ á bilinu 2.510 til 10.830 nM.

Rilpivirin hafði einnig veiruhamlandi virkni gegn fjölda HIV-1 veira af flokki M (klasar A, B, C, D, F, G, H) gegn frumstofni veira með IC₅₀ gildi á bilinu 0,07 til 1,01 nM og frumstofni veira í flokki O með EC₅₀ gildi á bilinu 2,88 til 8,45 nM.

Áhrif mannasermis og sermispróteina

Í 100% mannasermi var meðalhliðrun próteinsvipmótunar 75-föld fyrir virkni dolutegravirs, sem leiddi til próteinaðlagaðs IC₉₀ sem nam 0,064 µg/ml.

Minnkuð veiruhamlandi virkni rilpivirins kom fram í 1 mg/ml alpha-1-acid glycoproteini þar sem miðgildi IC₅₀ hlutfalls sem var 1,8; 45 mg/ml albúmini í mannasermi þar sem miðgildi IC₅₀ hlutfalls var 39,2 og 50% mannasermi þar sem miðgildi IC₅₀ hlutfalls var 18,5.

Ónæmi

Ónæmi in vitro

Raðræktanir eru notaðar til að rannsaka þróun ónæmis *in vitro*. Fyrir dolutegravir gildir að þegar rannsóknarstofustofninn HIV-1 IIIB er notaður við ræktun í 112 daga koma stökkbreytingar hægt fram með útskiptingum í stöðu S153Y og F. Þessar stökkbreytingar komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri í klínísku rannsóknunum. Við notkun NL432 stofns komu fram integrasa stökkbreytingarnar E92Q (margföldun [FC]) 3 og G193E (FC 3). Þessar stökkbreytingar komu fram hjá sjúklingum sem voru með raltegravirónæmi fyrir og sem fengu síðan meðferð með dolutegraviri (flokkað sem afleidd stökkbreyting fyrir dolutegravir).

Í frekari tilraunum með notkun klínískra stofna af undirtegund B sást stökkbreytingin R263K í öllum fimm stofnunum (eftir 20 vikur og lengur). Í stofnum af undirtegund C (n=2) og A/G (n=2) kom integrasaútskiptingin R263K fram hjá einum stofni og G118R hjá tveimur stofnum. Greint var frá R263K hjá tveimur sjúklingum með undirtegundir B og C í 3. stigs klínísku áætluninni fyrir þá sem höfðu áður fengið meðferð með retróveirulyfjum en ekki integrasahemlum, en án þess að áhrif á næmi fyrir dolutegraviri kæmi fram *in vitro*. G118R minnkar næmi fyrir dolutegraviri hjá sætismiðuðum stökkbrigðum (FC 10) en greindist ekki hjá sjúklingum sem fengu dolutegravir í 3. stigs áætluninni.

Frumkomnar stökkbreytingar fyrir raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) höfðu ekki áhrif á næmi fyrir dolutegraviri *in vitro* sem stakar stökkbreytingar. Þegar stökkbreytingum sem flokkaðar eru sem afleiddar stökkbreytingar tengdar integrasahemli (fyrir

raltegravir/elvitegravir) er bætt við frumstökkbreytingar (að undanskilinni Q148) í tilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum er næmi fyrir dolutegraviri enn það sama eða næstum það sama og fyrir villigerð veirunnar. Þegar um er að ræða Q148-stökkbreyttar veirur sjást hærri FC fyrir dolutegravir eftir því sem afleiddum stökkbreytingum fjölga. Áhrif Q148-stökkbreytinganna (H/R/K) voru einnig staðfest í ræktunartilraunum *in vitro* með sætismiðuðum stökkbrigðum. Í raðræktun með stofni NL432, þar sem byrjað var með stofna með sætismiðuðum stökkbrigðum með N155H eða E92Q, kom ekki frekara ónæmi fram (FC óbreytt í kringum 1). Hins vegar ef byrjað var með stökkbrigði með stökkbreytinguna Q148H (FC 1) komu ýmsar tegundir afleiddra stökkbreytinga fram sem hækkuðu FC upp í gildi >10.

Viðmiðunargildi sem skiptir máli klínískt fyrir svipgerðina (FC samanborið við villigerð veirunnar) hefur ekki verið ákvarðað. Arfgerðarónæmi hafði meira forspárgildi varðandi niðurstöður.

Rilpivirinónæmir stofnar komu fram í frumuræktun frá villigerðar HIV-1 með mismunandi uppruna og klösum (clades) sem og HIV-1 stofnar sem voru NNRTI ónæmir. Algengustu aminósýruútskiptingarnar sem komu fram voru m.a.: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I. Talið var að ónæmi fyrir rilpivirini væri til staðar þegar FC í EC₅₀ gildi var yfir líffræðilegu mörkunum (biological cut off (BCO)) í greiningunni.

Ónæmi *in vivo*

Eftir 48 vikur með samanburðargögnum varð staðfestur veirufræðilegur brestur hjá tveimur einstaklingum sem fengu dolutegravir ásamt rilpivirini og tveimur einstaklingum sem héldu áfram á yfirstandandi retróveirumeðferð (CAR), sem varð til þess að meðferð var hætt (CVW, confirmed virologic failure leading to withdrawal) í sameinuðu SWORD-1 (201636) og SWORD-2 (201637) rannsóknunum. Alls ellefu einstaklingar sem fengu dolutegravir ásamt rilpivirini náðu skilmerkjum fyrir CVW eftir viku 148, sjá töflu 3. NNRTI-tengdu útskiptingarnar E138E/A og M230M/L greindust hjá þremur og tveimur einstaklingum þegar meðferð var hætt.

Tafla 3: Samantekt á ónæmi eftir lyfjaflokki hjá einstaklingum með staðfestan veirufræðilegan brest sem varð til þess að meðferð var hætt (CVW) í snemmbúinni víxlun og síðbúinni víxlun í SWORD rannsóknunum

Meðferð / útsetning (vikur)*	HIV-1 RNA (eintök/ml) (tímapunktur)		Stökkbreyting eftir lyfjaflokki stökkbreyting (margföldun (FC))***			
			Integrasi		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Vika 24)	466 (Vika 24 ófyrirséð heimsókn)	G193E	G193E (1,02)	engin	engin
DTG+RPV / 47	1.059; 771 (Vika 36)	1.018 (Vika 36 ófyrirséð heimsókn)	engin	engin	engin	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Vika 64)	217 (Vika 76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Vika 64)	1.174 (Vika 64 ófyrirséð heimsókn)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	engin	engin
DTG+RPV / 88	278 (Vika 76)	2.571 (Vika 88)	engin	engin	engin	E138E/A (1,61)

DTG+RPV / 92	147 (Vika 88)	289 (Vika 88 ófyirséð heimsókn)	ND	engin	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Vika 88)	225 (Vika 100)	engin	engin	engin	engin
DTG+RPV / 105	651 (Vika 100)	1.105 (Vika 100 ófyirséð heimsókn)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/ L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Vika 112)	230 (Vika 112 ófyirséð heimsókn)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1.47)	engin	M230M/ L (2)
DTG+RPV / 101	4.294 (Vika 136)	7.247 (Vika 136 ófyirséð heimsókn)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* Prófun á ónæmi brást hjá einum einstaklingi við veirufraðilegan brest, því eru upplýsingar ekki í töflunni.

** CVW skilmerkjum var náð þegar veirufjöldi náði tvisvar í röð eftir dag 1 $\geq$ 50 eintök/ml, þar sem veirufjöldi var >200 eintök/ml seinni daginn.

*** Í grunngreiningunni eru eingöngu upplýsingar um arfgerð og ekki um svipgerð.

CAR = yfirstandandi retróveirumeðferð; DTG+RPV = dolutegravir ásamt rilpivirini
SVW (suspected virologic withdrawal criteria) = skilmerki fyrir grun um veirufraðilegan brest sem verður til þess að meðferð er hætt; CVW (confirmatory virologic withdrawal criteria) = skilmerki fyrir veirufraðilegan brest sem verður til þess að meðferð er hætt; BL (baseline resistance testing results) = niðurstöður ónæmisprófunar við upphaf; VW (resistance testing results when CVW criteria have been met) = niðurstöður ónæmisprófunar þegar skilmerkjum fyrir veirufraðilegan brest sem varð til þess að meðferð var hætt hefur verið náð; „ND“ Prófanir voru ekki gerðar í upphafi þar sem sýni úr einkjörnungum í blóði (PBMIC)/blóðsýni voru ekki tekin; „engin“ gefur til kynna að ekkert ónæmi hafi greinst; „NR“ gefur til kynna að upplýsingar eru ekki birtar vegna mistaka við greiningu eða gögn voru ekki tiltæk.

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og fengu dolutegravir ásamt 2 NRTI í 2b. Stigs og 3. Stigs rannsókn, sást hvorki myndun ónæmis gegn integrasaflokknum né NRTI-flokknum (n=876, eftirfylgni í 48-96 vikur).

Hjá sjúklingum sem höfðu fengið árangurslausar meðferðir en höfðu ekki fengið lyf úr integrasaflokknum áður (SAILING-rannsókn) komu integrasahemilsútskiptingar fram hjá 4/354 sjúklingum (eftirfylgni í 48 vikur) sem fengu meðferð með dolutegraviri sem var gefið ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Af þessum fjórum höfðu tveir einstaka R263K integrasútskiptingu, með FC að hámarki 1,93, einn var með margbreytilega V151V/I integrasútskiptingu, með FC að hámarki 0,92 og einn var með integrasastökkbreytingar fyrir og er talinn hafa fengið integrasahemil áður eða smitaður af veiru ónæmri fyrir integrasahemli. R263K-stökkbreytingin var einnig valin *in vitro* (sjá hér að framan).

Í heildargreiningu á ónæmi í viku 48 á 3. stigs rannsóknnum á rilpivirini sem gerð var á sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður voru upplýsingar um ónæmi við upphaf og þegar veirufraðileg áhrif brugðust hjá 62 (af alls 72) sjúklingum í rilpivirin hópnum sem urðu fyrir veirufraðilegum bresti. Í greiningunni voru ónæmistengdu stökkbreytingarnar sem tengjast NNRTI ónæmi sem komu fram í a.m.k. 2 tilvikum rilpivirin veirufraðilegs brests: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Rannsóknirnar sýndu að það hafði ekki áhrif á svörun að stökkbreytingarnar V90I og V189I væru til staðar við upphaf. Meðan á rilpivirin meðferð stóð var E138K algengasta útskiptingin oft ásamt M184I útskiptingu. Í greiningu í viku 48 voru 31 af 62 þátttakendum sem urðu fyrir rilpivirin veirufraðilegum bresti með samhliða NNRTI og NRTI ónæmistengdar stökkbreytingar;

17 af þessum 31 höfðu bæði E138K og M184I. Algengustu stökkbreytingarnar voru þær sömu í greiningum í viku 48 og viku 96. Frá viku 48 til viku 96 komu 24 (3,5%) viðbótartilvik veirufraðilegs brests fram í rílpivirín hópnum og 14 (2,1%) í efavirenz hópnum.

Krossónæmi

Veira með stökkbreytingu á seti fyrir integrasahemil

Virkni dolutegravírs var ákvörðuð með hópi 60 integrasónæmu sætismiðuðuðu stökkbrigði HIV-1 veira (28 með stakar útskiptingar og 32 með 2 eða fleiri útskiptingar). Stöku integrasónæmu útskiptingarnar T66K, I151L og S153Y höfðu í för meira en 2-falt minnkað dolutegravír næmi (á bilinu: 2,3-falt til 3,6-falt í samanburði við viðmið). Samsetning margra útskiptinga T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R eða K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 og útskiptingar á E138/G140/Q148 sýndu meira en 2-falda minnkun á dolutegravír næmi (á bilinu: 2,5-falt til 21-falt í samanburði við viðmið).

Veira með stökkbreytingu á seti fyrir NNRTI

Í hópi 67 HIV-1 raðbrigða rannsóknarstofustofna með eina amínósýru útskiptingu í stöðu bakrita (RT) sem tengist NNRTI ónæmi, þ.m.t. þær algengustu K103N og Y181C hafði rílpivirín veiruhemjandi virkni ($FC \leq BCO$) gegn 64 (96%) þessara stofna. Þessar stöku amínósýruútskiptingar sem tengjast skorti á næmi fyrir rílpiviríni voru: K101P, Y181I og Y181V. K103N útskiptingin ein og sér leiddi ekki til minnkaðs næmis fyrir rílpiviríni, en þegar um bæði K103N og L100I var að ræða leiddi það til 7-faldrar minnkunar á næmi fyrir rílpiviríni.

Með *in vitro* og *in vivo* upplýsingar í huga eru eftirfarandi amínósýruútskiptingar, þegar þær eru til staðar við upphaf, líklegar til að hafa áhrif á virkni rílpiviríns: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I eða M230L.

Raðbrigða klínískir stofnar

Sjöhundruð og fimm ónæmir stofnar fyrir raltegravíri úr sjúklingum sem höfðu notað raltegravír voru rannsakaðir með tilliti til næmis fyrir dolutegravíri. Dolutegravír reyndist með <10 FC gegn 94% klínísku stofnanna 705.

Næmi fyrir rílpiviríni hélst ($FC \leq BCO$) gegn 62% of 4.786 HIV-1 raðbrigða klínískum stofnum sem voru ónæmir fyrir efavirensi og/eða nevirapíni.

HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður

Í sameinaðri greiningu á veirufraðilegum bresti í viku 96 þar sem upphafsveirufjöldi var ≤ 100.000 eintök/ml og rílpivirín ónæmi ($n = 5$) var krossónæmi fyrir efavirensi ($n = 3$), etraviríni ($n = 4$) og nevirapíni ($n = 1$).

Áhrif á hjartalínurit

Áhrif rílpiviríns á QTcF-bil var metið við ráðlagðan 25 mg skammt einu sinni á dag í slembaðri rannsókn með lyfleysu og virkum samanburði (moxifloxacin 400 mg einu sinni á dag) með víxlun hjá 60 heilbrigðum fullorðnum. Gerðar voru 13 mælingar við jafnvægi á 24 klst. Rílpivirín í ráðlögðum 25 mg skammti einu sinni á dag tengist ekki klínískt marktækri lengingu á QTc-bili.

Þegar gerð var rannsókn, hjá heilbrigðum fullorðnum á stærri skömmtum af rílpiviríni en ráðlagðir eru, þ.e. 75 mg einu sinni á dag og 300 mg einu sinni á dag, var hámarksmeðaltími í samræmi (95% efri mörk öryggisbils) við mismun á QTcF bil fyrir lyfleysu eftir leiðréttingu miðað við upphafsgildi, annars vegar 10,7 (15,3) og hins vegar 23,3 (28,4) ms. Gjöf 75 mg skammts og 300 mg skammts af rílpiviríni einu sinni á dag við jafnvægi leiddi annars vegar til 2,6-falt og hins vegar til 6,7-falt hærri meðalhámarksþéttni (C_{max}) en kom fram við jafnvægi við gjöf ráðlags 25 mg skammts af rílpiviríni einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Engin marktæk áhrif á QTc-bil komu fram með dolutegravíri með u.þ.b. 3-földum meðferðar-skömmtum.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi var metið þegar skipt var úr retróveirumeðferð (með 2 NRTI ásamt annaðhvort integrasahemli, NNRTI eða próteasahemli) í tveggja lyfja meðferð með dolutegravir 50 mg og rilpivirin 25 mg í 2 samskonar 48 vikna slembuðum, opnum, fjölsetra jafngildisrannsóknunum með samhliða hópum SWORD-1 (201636) og SWORD-2 (201637). Þátttakendum var raðað eftir því hvort um fyrstu eða aðra retróveirumeðferð án sögu um veirufraðilegan brest væri að ræða, hvorki með þekkt ónæmi eða grun um ónæmi fyrir einhverju retróveirulyfi og höfðu verið stöðugt (stably) veirufraðilega bældir (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) í minnst 6 mánuði fyrir skimun. Þátttakendum var slembiraðað 1:1 til þess að halda áfram á yfirstandandi retróveirumeðferð eða skipta yfir í tveggja lyfja meðferðaráætlun með dolutegraviri ásamt rilpivirini gefið einu sinni á dag. Aðalverkunarendapunktur í SWORD rannsóknunum var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA <50 eintök/ml í plasma eftir 48 vikur (örreiknirit yfir ITT-E þýði).

Við upphaf í sameinuðu greiningunni voru eiginleikar svipaðir hjá meðferðarhópunum þar sem miðgildi aldurs þátttakenda var 43 ár (28%, 50 ára eða eldri; 3%, 65 ára eða eldri), 22% voru konur, 20% voru ekki af hvítum kynstofni, og 77% voru í CDC flokki A. Fjöldi CD4-frumna var að miðgildi um 600 frumur/mm³ þar sem 11% voru með fjölda CD4+ innan við 350 frumur/mm³. Í sameinuðu greiningunni fengu 54% þátttakenda NNRTI, 26% PI og 20% INI sem þriðja lyfjaflokk í meðferð við upphaf fyrir slembiröðun.

Í sameinuðu frumgreiningunni kom í ljós að dolutegravir ásamt rilpivirini var ekki lakara en yfirstandandi retróveirumeðferð þar sem 95% þátttakenda í báðum hópunum náðu aðalendapunkti <50 eintök/ml HIV-1 RNA í plasma í viku 48 samkvæmt örreikniriti (tafla 4).

Aðalendapunktur og aðrar niðurstöður (m.a. niðurstöður samkvæmt lykilskýribreytum við upphaf) í sameinuðu SWORD-1 og SWORD-2 rannsóknunum eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Veirufraðilegar upplýsingar slembaðrar meðferðar í viku 48 (örreiknirit)

	SWORD-1 og SWORD-2 sameinaðar niðurstöður***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	486 (95%)	485 (95%)
Meðferðarmunur*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Engin veirusvörun**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Ástæður</u>		
Upplýsingar á tímabilinu ekki <50 eintök/ml	0	2 (<1%)
Meðferð hætt vegna verkunarleysis	2 (<1%)	2 (<1%)
Meðferð hætt af öðrum ástæðum þó ekki <50 eintök/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Breyting á retróveirumeðferð	0	1 (<1%)
Engar veirufraðilegar upplýsingar í viku 48	24 (5%)	20 (4%)
<u>Ástæður</u>		
Hætt í rannsókninni/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	17 (3%)	3 (<1%)
Hætt í rannsókninni/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum	7 (1%)	16 (3%)
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en er í rannsókninni	0	1 (<1%)
HIV-1 RNA <50 eintök/ml samkvæmt upphafsskýribreytum	n/N (%)	n/N (%)
Upphafsgildi CD4+ (frumur/ mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)

Upphafsgildi lyfjaflokks þriðju meðferðar lyfjaflokk		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Kyn		
Karl	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Kona	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Kynþáttur		
Hvítur	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afrísk-amerískur/afrískur/annar	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Aldur (ár)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* ‡ Aðlagð miðað við lagskiptingu við upphaf og metið samkvæmt – 8% jafngildismörkum. ** sýnt var fram á að dolutegravir + rilpivirin væri jafngilt CAR samkvæmt 4% jafngildismörkum hjá þeim sem sýndu ekki veirusvörun. Aðlagður mismunur (95% CI) -0,6 (-1,7; 0,6). *** Niðurstöður sameinaðrar greiningar eru í samræmi við niðurstöður einstakra rannsókna þar sem mismunur á að ná aðalendapunktinum <50 eintök/ml HIV-1 RNA í plasma í viku 48 (byggt á örreikniriti) fyrir DTG+RPV miðað við CAR var -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) í SWORD-1 og 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) í SWORD-2 með ákveðnum jafngildismörkum sem eru -10%. N = Fjöldi í hvorum meðferðarhóp CAR = Yfirstandandi retróveirumeðferð; DTG+RPV = dolutegravir + rilpivirin; INI = Integrashemill; NNRTI = Bakritahemill sem ekki er nukleósíð; PI = Próteasahemill		

Í viku 148 í sameinuðu SWORD-1 og SWORD-2 rannsóknunum voru 84% einstaklinga sem fengu dolutegravir ásamt rilpivirini með < 50 eintök/ml HIV-1 RNA í plasma við upphaf rannsóknarinnar byggt á örreikniriti. Hjá einstaklingum sem í upphafi héldu áfram á yfirstandandi retróveirumeðferð og skiptu yfir á dolutegravir ásamt rilpivirini í viku 52 voru 90% með < 50 eintök/ml HIV-1 RNA í plasma í viku 148 byggt á örreikniriti sem var sambærilegt við svörunartíðni (89%) sem sást í viku 100 (svipuð tímalengd útsetningar) hjá einstaklingum sem fengu dolutegravir ásamt rilpivirini í upphafi rannsóknarinnar.

Áhrif á bein

Í undirrannsókn með DEXA-beinþéttnimælingu jókst meðalbeinþéttni (BMD) miðað við upphafsgildi í viku 48 hjá þeim sem skiptu í dolutegravir ásamt rilpivirin (1,34% mjöðm og 1,46% hryggur) samanborið við þá sem héldu áfram á retróveirumeðferð sem innihélt tenofovir disoproxil fumarat (0,05% mjöðm og 0,15% hryggur). Jákvæð áhrif á tíðni beinbrota voru ekki rannsökuð.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi samsetningarinnar dolutegravir og rilpivirin á meðgöngu. Rilpivirin samhliða bakgrunnsmeðferð var metið í klínískri rannsókn með 19 konum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu. Gögn um lyfjahvörf sýna að heildarútsetning (AUC) fyrir rilpivirini sem hluti af retróveirumeðferð var u.þ.b. 30% minni á meðgöngu borið saman við eftir fæðingu (6-12 vikur). Af þeim 12 þátttakendum sem luku rannsókninni hélst veiruhömlun hjá 10 þátttakendum út rannsókna; hjá hinum 2 sást aukinn veirufjöldi eftir fæðingu, hjá öðrum þátttakandanum vegna gruns um skort á meðferðarhæðni. Ekkert smit kom fram milli móður og barns hjá þeim 10 ungbörnum mæðra sem luku rannsókninni og þar sem HIV staða lá fyrir. Engar nýjar upplýsingar m.t.t. öryggis komu fram borið saman við þekktar öryggisupplýsingar fyrir rilpivirin hjá HIV-1 sýktum fullorðnum.

Í takmörkuðum gögnum frá litlum fjölda kvenna sem fengu dolutegravir 50 mg einu sinni á dag samhliða bakgrunnsmeðferð var heildarútsetning (AUC) fyrir dolutegraviri 37% lægri á 2. þriðjungi

meðgöngu og 29% lægri á síðasta þriðjungi meðgöngu samanborið við eftir fæðingu (6-12 vikur). Af þeim 29 þátttakendum sem luku rannsókninni voru 27 þátttakendur með veiruhömlun við lok rannsóknarinnar. Ekkert smit milli móður og barns kom fram. Staðfest var að 24 ungbörn væru ekki smituð en ekki var hægt að ákvarða hjá 5 vegna ófullkominna prófana, sjá kafla 5.2.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Juluca hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á HIV sýkingu (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Juluca er jafngilt dolutegravir 50 mg töflu og rilpivirin 25 mg töflu sem gefnar eru samhliða með máltíð.

Lyfjahvörf dolutegravirs eru svipuð hjá heilbrigðum og HIV smituðum. Breytileiki í lyfjahvörfum dolutegravirs er lítill til meðalmikill. Í 1. stigs rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum var CVb% fyrir AUC og C_{max} á milli einstaklinga á bilinu frá ~20 til 40% og C_r frá 30 til 65%. Breytileiki á lyfjahvörfum dolutegravirs á milli einstaklinga var meiri hjá HIV smituðum einstaklingum en hjá heilbrigðum. Breytileiki hjá hverjum einstaklingi (CVw%) er minni en breytileiki á milli einstaklinga.

Lyfjahvörf rilpivirins voru rannsökuð hjá heilbrigðum fullorðnum og HIV-1 sýktum sem höfðu ekki fengið meðferð með retróveirulyfjum áður. Útsetning fyrir rilpivirini var yfirleitt minni hjá HIV smituðum en hjá heilbrigðum.

Frásog

Dolutegravir frásogast hratt eftir inntöku töflu með miðgildi T_{max} 2 til 3 klst. eftir skammt. Eftir inntöku er hámarksþéttni rilpivirins yfirleitt náð innan 4-5 klst.

Juluca verður að taka með máltíð til þess að ná hámarksfrásogi rilpivirins (sjá kafla 4.2). Þegar Juluca var tekið með máltíð jókst frásog dolutegravirs og rilpivirins. Meðalfiturík máltíð og fiturík eykur AUC(0-∞) fyrir dolutegravir um u.þ.b. 87% og C_{max} um u.þ.b. 75%. AUC(0-∞) fyrir rilpivirin jókst um 57% og 72% og C_{max} um 89% og 117% við meðalfituríka og fituríka máltíð samanborið við fastandi ástand. Þegar Juluca er tekið fastandi eða eingöngu með próteinríkum næringardrykk getur dregið úr plasmáþéttni rilpivirins sem getur hugsanlega minnkað áhrif Juluca.

Nýting dolutegravirs og rilpivirins hefur ekki verið staðfest.

Dreifing

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* er próteinbinding dolutegravirs í plasma mikil hjá mönnum (>99%). Dreifingarrúmmál er 17 l til 20 l hjá HIV smituðum sjúklingum samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum. Próteinbinding dolutegravirs í plasma er óháð þéttni dolutegravirs. Hlutfall lyfjatengdrar geislavirkni í blóði og plasma til samans var að meðaltali á milli 0,441 til 0,535, sem bendir til lágmarkstengsla geislavirkni við blóðfrumubætti. Hlutfall óbundins dolutegravirs í plasma hækkar við lága albúmínþéttni í sermi (<35 g/l) eins og kemur fram hjá þeim sem eru með meðalskerta lifrarstarfsemi.

Dolutegravir er til staðar í heila- og mænuvökva. Hjá 13 einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru í stöðugri meðferð með dolutegraviri ásamt abacaviri/lamivudini var meðalþéttni dolutegravirs í heila- og mænuvökva 18 ng/ml (svipuð og þéttni óbundins lyfs í plasma og hærri en IC_{50}).

Dolutegravir er til staðar í kynfærum kvenna og karla. AUC í legháls- leggangavökva, leghálsvef og leggangavef var 6-10% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi. AUC í sæði var 7% og í endaparmsvef 17% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi.

In vitro er rilpivirin u.þ.b. 99,7% bundið plasmapróteinum, aðallega albúminí. Dreifing rilpivirins víðar en í plasma (t.d. heila- og mænuvökva, seyti frá kynfærum) hefur ekki verið metin hjá mönnum.

Umbrot

Umbrot dolutegravirs eru aðallega með glucuroníðsamtenginu fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti CYP3A. Dolutegravir er aðalefnið sem finnst í blóðrás. Brotthvarf óbreytts virks efnis um nýru er lítið (<1% af skammti). Fimmtíu og þrjú prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út óbreytt í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta er allt eða að hluta ófrásogað virkt efni eða útskilnaður á glucuroníðsamtenginu með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Þrjátíu og tvö prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út í þvagi aðallega sem glucuroníð dolutegravirs (18,9% af heildarskammti), N-alkýlsvipt umbrotsefni (3,6% af heildarskammti) og umbrotsefni myndað með oxun við benzýlkolefnið (3,0% af heildarskammti).

In vitro rannsóknir benda til þess að umbrot rilpivirins verði aðallega með oxun fyrir tilstilli CYP 3A kerfisins.

Milliverkanir lyfja

In vitro sýndi dolutegravir engin eða lítil bein hindrandi áhrif ($IC_{50} > 50 \mu M$) á cytochróm P450 ensímin P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, (UGT)1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase) eða UGT2B7, eða flutningsferjurnar Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 og MRP4. *In vitro* virkjar dolutegravir ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki gert ráð fyrir að dolutegravir hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða flutningsferja (sjá kafla 4.5).

In vitro var dolutegravir ekki hvarfefni OATP 1B1, OATP 1B3 eða OCT 1 úr mönnum.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími dolutegravirs er ~14 klst. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) er u.þ.b. 1 l/klst. hjá sjúklingum með HIV samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum.

Lokahelmingunartími brotthvarfs rilpivirins er u.þ.b. 45 klst. Eftir inntöku staks skammts af ^{14}C -rilpivirini greindist að meðaltali 85% af geislavirkni í hægðum og 6,1% í þvagi. Í hægðum fannst að meðaltali 25% af gefnum rilpivirin skammti á óbreyttu formi. Einungis vottur af rilpivirini á óbreyttu formi (<1% af skammti) greindist í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Hvorki Juluca né samsetningin dolutegravir og rilpivirin í stökum einingum hefur verið rannsökuð hjá börnum. Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá börnum vegna ófullnægjandi upplýsinga (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf dolutegravirs hjá 10 unglingum (12 til <18 ára og ≥ 40 kg að þyngd) með HIV-1 sýkingu sem hafa fengið retróveirumeðferð áður sýndu að eftir inntöku dolutegravirs 50 mg einu sinni á dag varð útsetning fyrir dolutegraviri sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu dolutegravir 50 mg til inntöku einu sinni á dag. Lyfjahvörf voru metin hjá 11 börnum 6 til 12 ára og sýndu að eftir 25 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem vega minnst 20 kg og 35 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem vega minnst 30 kg varð útsetning fyrir dolutegraviri sambærileg og hjá fullorðnum.

Lyfjahvörf rilpivirins hjá 36 unglingum (12 til <18 ára) með HIV-1 sýkingu sem hafa ekki fengið retróveirumeðferð áður og fengu rilpivirin 25 mg einu sinni á dag voru sambærileg og hjá fullorðnum með HIV-1 sýkingu sem hafa ekki fengið retróveirumeðferð áður og fengu rilpivirin 25 mg einu sinni á dag. Líkamsþyngd hafði engin áhrif á lyfjahvörf rilpivirins hjá börnum í rannsókn C213 (33 til 93 kg), svipað og kom fram hjá fullorðnum.

Aldraðir

Samkvæmt greining á lyfjahvörfum dolutegravirs með notkun gagna frá HIV-1 smituðum fullorðnum hafði aldur engin áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir dolutegravir eða rilpivirin. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá þeim sem eru >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun óbreytt virks efnis um nýru er minniháttar brotthvarfsleið dolutegravirs. Rannsókn á lyfjahvörfum dolutegravirs var gerð hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) og samsvarandi heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir dolutegraviri minnkaði um u.þ.b. 40% hjá þeim sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi. Verknarhættur þessarar minnkunar er ekki þekktur. Lyfjahvörf rilpivirins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með nýrnabilun.

Brotthvarf rilpivirins um nýru er hverfandi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun dolutegravirs/rilpivirins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, þar sem plasmabéttni rilpivirins getur aukist vegna breytinga á frásogi lyfsins, dreifingu og/eða umbrotum, sem afleiðing af vanstarfsemi nýrna. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, ætti aðeins að gefa dolutegravir/rilpivirin ásamt öflugum CYP3A hemli ef ávinningur vegur þyngra en áhætta. Dolutegravir/rilpivirin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í skilun. Þar sem dolutegravir og rilpivirin er mikið próteinbundin í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja þau svo nokkru nemi með blóð- eða kviðskilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Umbrot og brotthvarf dolutegravirs og rilpivirins verður aðallega í lifur. Stakur 50 mg skammtur af dolutegraviri var gefinn 8 einstaklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig B) og 8 samsvarandi heilbrigðum fullorðnum sem viðmið. Þótt heildarþéttni dolutegravirs í plasma væri svipuð reyndist útsetning fyrir óbundnu dolutegraviri 1,5 til 2-falt meiri hjá þeim sem voru með meðalskerta lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Í rannsókn á rilpivirini þar sem gerður var samanburður á 8 sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig A) og 8 samsvarandi einstaklingum sem viðmið, og 8 sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig B) og 8 samsvarandi einstaklingum sem viðmið, var útsetning fyrir rilpivirini eftir marga skammta 47% meiri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi og 5% meiri hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að útsetning fyrir lyfjafræðilega virku, óbundnu rilpivirini er marktækt meiri hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi.

Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig A eða B). Dolutegravir/rilpivirin skal nota með varúð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi. Áhrif alvarlega skertrar lifrastarfsemi (Child-Pugh stig C) á lyfjahvörf dolutegravirs eða rilpivirins hafa ekki verið rannsökuð því er notkun dolutegravirs/rilpivirins ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Kyn

Greining á lyfjahvörfum úr rannsóknum á hvoru virku efni lyfsins fyrir sig gaf ekki til kynna klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf dolutegravirs og rilpivirins með tilliti til kyns.

Kynþáttur

Klínískur munur sem skiptir máli á lyfjahvörfum dolutegravirs og rilpivirins með tilliti til kynþáttar hefur ekki verið greindur.

Samhliða sýking af lifrabólgu B eða C

Greining á lyfjahvörfum bendir til að sýking af lifrabólgu C samhliða hafi engin áhrif á útsetningu fyrir dolutegraviri eða rilpivirini sem skiptir máli klínískt. Þeir sem voru með lifrabólgu B samhliða eða lifrabólgu C sem þurfa meðferð við lifrabólgu C voru útilokaðir frá rannsóknum með samsetningunni dolutegravir og rilpivirin.

Meðganga og eftir fæðingu

Upplýsingar um lyfjahvörf eru ekki fyrirliggjandi fyrir samsetninguna dolutegravir og rilpivirin á meðgöngu. Í takmörkuðum gögnum hjá litlum fjölda kvenna í rannsókn IMPAACT P1026, sem fengu dolutegravir 50 mg einu sinni á dag á 2. þriðjungi meðgöngu, voru einstaklingsbundin meðalgildi fyrir heildardolutedegravir $C_{\max}$ 26%, AUC_{24klst} 37% og C_{24klst} 51% lægri samanborið við eftir fæðingu; á síðasta þriðjungi meðgöngu voru $C_{\max}$ 25%, AUC_{24klst} 29% og $C_{\min}$ 34% lægri samanborið við eftir fæðingu (sjá kafla 4.6).

Hjá konum sem fengu rilpivirin 25 mg einu sinni á dag á öðrum þriðjungi meðgöngu voru einstaklingsbundin meðalgildi fyrir heildarrilpivirin $C_{\max}$, 21%, AUC_{24klst} 29% og $C_{\min}$ 35% lægri samanborið við eftir fæðingu; á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildin $C_{\max}$ 20%, AUC_{24klst} 31% og $C_{\min}$ 42% lægri samanborið við eftir fæðingu (sjá kafla 4.6).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar fyrir dolutegravir og rilpivirin benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðafni. Dolutedegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum á dýrum en rilpivirin olli aukningu á lifrarfrumuæxlum hjá músum sem hugsanlega er tegundasértæk.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkun á æxlun hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að dolutedegravir fari yfir fylgju.

Dolutedegravir hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum við skammta sem voru 33-flt hærri en AUC-útsetning við 50 mg klínískan skammt hjá mönnum.

Gjöf dolutedegravirs til inntöku hjá ungafullum rottum hafði ekki eiturverkun á móður, eiturverkun á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (38-föld útsetning við 50 mg skammta hjá mönnum miðað við AUC).

Gjöf dolutedegravirs til inntöku hjá ungafullum kanínum hafði hvorki eiturverkun á þroska né vansköpunarvaldandi áhrif (0,56-föld útsetning við 50 mg skammta hjá mönnum miðað við AUC).

Ekkert bendir til vanskapandi áhrifa eða eiturverkana á fósturvísa eða fóstur eða áhrif á æxlun í rannsóknum á rilpivirini hjá rottum og kanínum við útsetningu sem voru allt að 15 sinnum meiri hjá rottum og 70 sinnum meiri hjá kanínum en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 25 mg skammt einu sinni á sólarhring.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitol (E421)
Magnesium stearat
Örkristallaður sellulósi
Povidon (K29/32)
Natríumsterkjuglycolat
Natríumstearýlfumarat
Laktósaeinhydrat
Croscarmelloosi natríum
Povidon (K30)
Polysorbat 20
Örkristallaður kísilsellulósi

Töfluhúð

Polyvinylalkóhól -að hluta vatnsrofið
Titandíoxíð (E171)
Macrogol
Talcum
Gult járnóxíð (E172)
Rautt járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít HDPE (háþétni polypropylen) glös með polypropylen barnaöryggisloki með polyethylen hitainnsgislslagi. Hver pakkning er eitt glas með 30 filmuhúðuðum töflum og þurrkefni.

Fjölpakkningar með 90 (3 pakkningar með 30) filmuhúðuðum töflum. Hver pakkning með 30 filmuhúðuðum töflum inniheldur þurrkefni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. maí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (EINGÖNGU STAKAR PAKKNINGAR)****1. HEITI LYFS**

Juluca 50 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
dolutegravir/rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og rilpivirin hydroklóríð sem jafngildir 25 mg rilpivirin.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1282/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

juluca

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (EINGÖNGU FJÖLPAKKNINGAR – MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Juluca 50 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
dolutegravir/rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og rilpivirin hydroklóríð sem jafngildir 25 mg rilpivirin.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

FjölpaKKning: 90 (3 pakkningar með 30) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1282/002

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

juluca

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA (ÁN BLUE BOX – HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU)****1. HEITI LYFS**

Juluca 50 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
dolutegravir/rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og rilpivirin hydroklóríð sem jafngildir 25 mg rilpivirin.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU//1/18/1282/002

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

juluca

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIÐI Á GLAS****1. HEITI LYFS**

Juluca 50 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
dolutegravir/rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og rilpivirin hydroklóríð sem jafngildir 25 mg rilpivirin.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Juluca 50 mg/25 mg filmhúðaðar töflur dolutegravir/rilpivirin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Juluca og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Juluca
3. Hvernig nota á Juluca
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Juluca
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Juluca og við hverju það er notað

Juluca er lyf sem inniheldur tvö virk efni, dolutegravir og rilpivirin, og er notað til meðferðar við HIV sýkingu. Dolutegravir er í flokki retróveirulyfja sem kallast *integrásahemlar (INI-lyf)* og rilpivirin er í flokki retróveirulyfja sem kallast *bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)*.

Juluca er notað við HIV sýkingu hjá fullorðnum 18 ára og eldri sem nota önnur retróveirulyf, og stjórn hefur náðst á HIV-1 sýkingunni í minnst 6 mánuði. Juluca getur komið í stað núverandi meðferðar með retróveirulyfjum.

Juluca heldur veirumagni í líkamanum niðri. Þetta hjálpar til við að viðhalda fjölda CD4 frumna í blóði. CD4 frumur eru tegund hvíta blóðkorna sem eru mikilvæg líkamanum til að ráðast gegn sýkingum.

2. Áður en byrjað er að nota Juluca

Ekki má nota Juluca

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dolutegraviri eða rilpivirini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki má taka Juluca ef eftirfarandi lyf eru notuð þar sem það gæti haft áhrif á verkun Juluca:

- fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin; notað við MS-sjúkdómi)
- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir flog)
- rifampicin, rifapentin (lyf við nokkrum bakteríusýkingum t.d. berklum)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (lyf sem koma í veg fyrir og til meðferðar á magasári, brjóstsvíða og vélindabakflæðissjúkdómi)
- dexametason (barksteri notaður við ýmsum einkennum t.d. bólgu- og ofnæmisviðbrögðum) til inntöku eða sem stungulyf, nema ef um meðferð með einum skammti er að ræða
- vörur sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (jurtalyf notað við þunglyndi).

Ráðfærðu þig við lækinn um aðra möguleika ef þú notar eitthvert þessara lyfja.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ofnæmisviðbrögð

Juluca inniheldur dolutegravir. Dolutegravir getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að þekkja og vera á varðbergi gagnvart mikilvægum teiknum og einkennum þegar þú notar Juluca.

→ **Lestu upplýsingarnar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

Vandamál tengd lifur m.a. lifrabólga B og/eða C

Láttu lækinn vita ef þú ert með eða hefur verið með **vandamál tengd lifur** m.a. lifrabólgu B og/eða C. Læknirinn metur hugsanlega hve alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er, áður en ákveðið er hvort þú fái lyfið.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Nokkrir þeirra sem fá lyf við HIV sýkingu fá aðra kvilla sem geta verið alvarlegir m.a.:

- einkenni sýkinga og bólgu
- liðverki, stírðleika og vandamál tengd beinum.

Þú þarft að þekkja mikilvæg teikn og einkenni til að vera á varðbergi gagnvart þeim þegar Juluca er notað.

→ **Lestu upplýsingarnar undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Juluca

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Juluca má ekki nota með nokkrum öðrum lyfjum (sjá „Ekki má nota Juluca“ ofar í kafla 2).

Nokkur lyf geta haft áhrif á verkun Juluca eða aukið líkur á aukaverkunum. Einnig getur Juluca haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Láttu lækinn vita ef þú notar einhver lyf í *upptalningunni hér á eftir*:

- metformín, við **sykursýki**
- lyf sem geta valdið lífshættulegum óreglulegum hjartslætti (*Torsade de Pointes*). Þar sem fjöldi mismunandi lyfja geta valdið þessu ástandi skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert ekki viss
- **sýrubindandi lyf** við **meltingartruflunum** og **brjóstsviða**. **Ekki taka sýrubindandi lyf** 6 klst. áður en þú tekur Juluca og ekki fyrr en a.m.k. 4 klst. eftir að þú tekur það. (Sjá einnig kafla 3, „Hvernig nota á Juluca“)
- **kalk- og járnuppbót og fjölvítamín** verður að taka um leið og Juluca með máltíð. Ef ekki er unnt að taka þessi bætiefni um leið og Juluca á **ekki að taka kalk- og járnuppbót og fjölvítamín** 6 klst. áður en Juluca er tekið og ekki fyrr en a.m.k. 4 klst. eftir að það er tekið (sjá einnig kafla 3) „Hvernig nota á Juluca“)
- lyf sem kölluð eru **H₂ viðtakahemlar** (t.d. cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin) við magasári eða **sári í þörmum** eða notuð við **brjóstsviða vegna bakflæðis**. **Ekki taka þessi lyf** 12 klst. áður en Juluca er tekið eða minnst 4 klst. eftir að það er tekið (Sjá einnig kafla 3, „Hvernig nota á Juluca“)
- önnur lyf við **HIV sýkingu**
- rifabutin við berklum og öðrum **bakteríusýkingum**. Ef þú tekur rifabutin getur læknirinn þurft að gefa þér viðbótarskammt af rilpivirini við HIV sýkingunni (sjá kafla 3 „Hvernig nota á Juluca“)
- artemether/lumefantrín notuð til að koma í veg fyrir **malaríu**

- clarithromycin og erythromycin við **bakteríusýkingum**
- metadon notað til meðferðar á ópíatafíkn
- dabigatran etexilat notað til meðferðar á og til að fyrirbyggja **blóðtappa**.

→ **Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita** ef þú notar eitthvert þessara lyfja. Læknirinn getur ákveðið að þörf sé á viðbótareftirliti.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Notkun Juluca er ekki ráðlögð. Leitaðu ráða hjá læknum.**

Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð. Læknirinn mun endurskoða meðferðina. Ekki hætta að nota Juluca án þess að tala við lækinn það sem það gæti skaðað þig eða ófætt barn þitt.

Brjóstgjöf

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Lítið magn innihaldsefnisins, dolutegravir, í Juluca getur borist í brjóstamjólk. Ekki er þekkt hvort hitt innihaldsefnið, rilpivirin, geti borist í brjóstamjólk.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er**.

Akstur og notkun véla

Juluca getur valdið sundli, þreytu eða svefnhöfða og haft aðrar aukaverkanir sem geta skert árvekni.

→ Ekki aka eða nota vélar nema þú sért viss um að þetta eigi ekki við um þig.

Juluca inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Juluca

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur Juluca **ein tafla einu sinni á dag**. Juluca **verður að taka með máltíð**. Máltíð er mikilvæg til þess að rétt gildi lyfsins náist í líkamanum. Próteinríkur næringardrykkur einn og sér kemur ekki í stað máltíðar.
- Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða kljúfa, til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn.

Rifabutin

Rifabutin sem er lyf við bakteríusýkingum getur minnkað magn Juluca í líkamanum og dregið úr áhrifum þess.

Ef þú tekur rifabutin getur læknirinn þurft að gefa þér viðbótarskammt af rilpivirini. Taktu rilpivirin töfluna um leið og þú tekur Juluca.

→ Ræddu við lækinn fyrir frekari leiðbeiningar um töku rifabutins samhliða Juluca.

Sýrubindandi lyf

Sýrubindandi lyf við meltingartruflunum og brjóstsviða geta komið í veg fyrir upptöku Juluca í líkamann og dregið úr áhrifum þess.

Ekki taka sýrubindandi lyf 6 klst. fyrir töku Juluca eða fyrr en a.m.k. 4 klst. eftir töku þess.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum um notkun sýrubækkandi lyfja samhliða Juluca.

Kalk- og járnuppbót eða fjölvítamín

Kalk- og járnuppbót eða fjölvítamín geta hindrað upptöku Juluca í líkamann og dregið úr áhrifum þess.

Kalk- og járnuppbót eða fjölvítamín verður að taka um leið og Juluca. Juluca verður að taka með máltíð.

Ef ekki er unnt að taka þessi bætiefni um leið og Juluca á ekki að taka kalk- eða járnuppbót eða fjölvítamín 6 klst. fyrir töku Juluca eða ekki fyrr en a.m.k. 4 klst. eftir töku þess.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum um notkun kalk- og járnuppbótar eða fjölvítamíns samhliða Juluca.

H₂ viðtakahemlar (t.d. cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin)

H₂ viðtakahemlar geta komið í veg fyrir upptöku Juluca í líkamann og dregið úr áhrifum þess.

Ekki taka þessi lyf 12 klst. fyrir töku Juluca eða fyrr en a.m.k. 4 klst. eftir töku þess.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum um notkun þessara lyfja samhliða Juluca.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef teknar eru of margar töflur af Juluca. Sýnið umbúðirnar utan af Juluca ef það er mögulegt.

Ef gleymist að taka Juluca

Ef þú gleymir að taka skammt og þú uppgötvar það innan við 12 klst. frá því Juluca er venjulega tekið, skaltu taka töfluna eins fljótt og hægt er. Juluca töfluna verður að taka inn með máltíð. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega. Ef þú uppgötvar það 12 klst. eftir venjulegan tíma skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka þann næsta á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp áður en 4 klst. eru liðnar frá því að þú tókst Juluca áttu að taka aðra töflu með máltíð. Ef þú kastar upp eftir að 4 klst. eru liðnar frá því að þú tókst Juluca þarftu ekki að taka aðra töflu fyrr en komið er að næsta áætlaða skammti.

Ekki hætta töku Juluca án þess að lækinninn ráðleggi það

Taktu lyfið eins lengi og lækinninn ráðleggur það. Ekki hætta að taka það nema lækinninn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum, **því er mjög mikilvægt er að ræða allar heilsufarsbreytingar við lækinninn.**

Ofnæmisviðbrögð

Juluca inniheldur dolutegravir. Dolutegravir getur valdið alvarlegum *ofnæmisviðbrögðum*. Þetta eru sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) viðbrögð hjá þeim sem taka dolutegravir. Ef einhver eftirfarandi einkenni koma fram:

- húðútbrot
- hár hiti
- þróttleysi
- þroti, stundum í andliti eða munni (*ofnæmisbjúgur*), sem veldur öndunarerfiðleikum
- vöðva- eða liðverkir

→ **Leitaðu strax til læknis.** Lækinninn getur ákveðið rannsóknir til að athuga lífur, nýru eða blód og gæti sagt þér að hætta að nota Juluca.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:**

- höfuðverkur
- sundl
- niðurgangur
- ógleði
- svefnleysi

Mjög algengar aukaverkanir sem geta sést við blóðpróf:

- hækkuð lifrarensímildi (amínótransferasi)
- aukning kólesteróls
- aukning amýlasa frá brisi (meltingarensím).

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:**

- lystarleysi
- útbrot
- kláði
- uppköst
- verkur í kvið eða óþægindi
- þyngdaraukning
- uppþemba
- svefnhöfði
- svefnraskanir
- óeðlilegir draumar
- þróttleysi
- þunglyndi (að finna fyrir miklum leiða og tilgangsleysi)
- depurð
- kvíði
- munnþurrkur.

Algengar aukaverkanir sem geta sést við blóðpróf:

- hækkuð gildi ensíma sem myndast í vöðvum (kreatínínasi)
- fækkun blóðflagna sem taka þátt í storknun blóðs
- fækkun hvítra blóðkorna
- minnkað hemóglóbín
- aukning þríglýseríða (tegund fitu)
- aukning lípasa (ensím sem kemur að niðurbroti fitu)
- aukning bilirúbins (próf fyrir lifrarstarfsemi) í blóði.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:**

- ofnæmisviðbrögð (sjá „ofnæmisviðbrögð“ framar í kaflanum)
- lifrabólga
- sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða)
- felmturskast
- liðverkir
- vöðvaverkir.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:**

- lifrabilun (einkennin geta m.a. verið gul húð og augnhvíta og óvenju dökkt þvag).
- sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða).

→ **Láttu lækninn strax vita** ef þú finnur fyrir geðrænum vandamálum (sjá einnig önnur geðræn vandamál hér ofar.

Tíðni ekki þekkt

Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum:

- teikn eða einkenni sýkingar t.d. hiti, hrollur, svitamyndun (*ónæmisendurvirkjunarheilkenni*).
- kvilli sem veldur því að rauð blóðkorn myndast ekki á réttan hátt (*járnkímfrumublóðleysi*).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Þeir sem fá samsetta meðferð við HIV geta fengið aðrar aukaverkanir.

Einkenni sýkingar og bólga

Þeir sem eru með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) eru með veiklað ónæmiskerfi og meiri líkur eru á að þeir fái alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Einkenni sýkingar geta komið fram, af völdum gamalla, dulinna sýkinga sem blossa upp aftur þegar líkaminn berst við þær. Einkennin eru yfirleitt **hiti** auk einhverra eftirtalinna einkenna:

- höfuðverkur
- kviðverkur
- öndunarerfiðleikar.

Þegar ónæmiskerfið eflist getur það í örfáum tilvikum einnig ráðist á heilbrigðan vef (*sjálfsnæmissjúkdómur*). Einkenni sjálfsnæmissjúkdóms geta komið fram mörgum mánuðum eftir að byrjað er að taka lyf við HIV sýkingu. Einkennin geta verið:

- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (gegndarlaus órói og hreyfingar)
- máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist í átt að búknum.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar eða ef eitthvert ofangreindra einkenna kemur fram:

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita**. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án samráðs við lækninn.

Liðverkir, stirðleiki og vandamál tengd beinum

Nokkrir þeirra sem fá samsetta meðferð við HIV fá sjúkdóm sem kallast beindrep. Þessi sjúkdómur drepur hluta af beinvef vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Aukin hætta er á þessu hjá þeim sem:

- hafa verið á samsettri meðferð í langan tíma
- nota einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- drekka áfengi
- eru með mjög veiklað ónæmiskerfi
- í ofþyngd.

Einkenni beindreps eru m.a.:

- stirðleiki í liðum
- verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingar.

Ef þessi einkenni koma fram:

→ **Láttu lækninn vita**.

Áhrif á líkamsþyngd, blóðfitu og glúkósa

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífstíl og stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun mæla þessar breytingar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Juluca

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkefnið.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Juluca inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru dolutegravir og rilpivirin. Hver tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og rilpivirin hydroklóríð sem jafngildir 25 mg rilpivirin.
- Önnur innihaldsefni eru mannitol (E421), magnesium stearat, örkristallaður sellulósi, povidon (K29/32), natríumsterkjuglycolat, natríumstearyl fumarat, laktósaeinhýdrat, povidon (K30), polysorbat 20, örkristallaður kísilsellulósi, polyvinylalkóhól -að hluta vatnsrofið, titandíoxíð (E171), macrogol, talcum, gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172). Sjá „Ekki má nota Juluca“ og „Juluca inniheldur laktósa“ í kafla 2.
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lýsing á útliti Juluca og pakkningastærðir

Juluca filmuhúðaðar töflur eru bleikar, sporöskjulaga tvíkúptar töflur með „SV J3T“ á annarri hliðinni.

Filmuhúðuðu töflurnar eru fáanlegar í glasi með barnaöryggisloki.

Í hverju glasi eru 30 filmuhúðaðar töflur og þurrkefni til að draga úr raka. Þegar glasið hefur verið opnað á að halda þurrkefninu í glasinu, ekki á að fjarlægja það.

Fjölpakkning með 90 filmuhúðuðum töflum (3 pakkningar með 30 filmuhúðuðum töflum) er einnig fáanleg.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Burgos
Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>