

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Juluca 50 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir rilpivirino hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 25 mg rilpivirino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 52 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rausvos, ovalios, abipus išgaubtos, maždaug 14 x 7 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV J3T“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Juluca yra skirtas gydyti pirmojo tipo žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV-1) užsikrėtusius suaugusiuosius, kurių viremija yra nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml), gydant pagal pastovų gydymo planą mažiausiai šešis mėnesius, kuriems anksčiau nebuvo antivirusinio gydymo nesėkmės ir kuriems nėra diagnozuoto ar įtariamo atsparumo kuriam nors nenukleozido antvirkštinės transkriptazės inhibitoriui ar integrazės inhibitoriui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dolutegravirą / rilpiviriną turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Juluca dozė yra viena tabletė vieną kartą per parą. Tabletę reikia išgerti valgant (žr. 5.2 skyrių).

Tiekiami atskiri dolutegraviro ar rilpivirino vaistiniai preparatai tam atvejui, kai reikia nutraukti vienos iš veikliųjų medžiagų vartojimą arba keisti vienos iš veikliųjų medžiagų dozę (žr. 4.5 skyrių). Tokiais atvejais gydytojas turi perskaityti šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Praleistos dozės

Jeigu pacientas praleidžia Juluca dozę, pacientas turi kiek galima greičiau išgerti praleistąją dozę valgio metu, užtikrinant, kad kita dozė bus vartojama ne anksčiau kaip po 12 valandų. Jeigu kita dozė būtų vartojama greičiau kaip po 12 valandų, pacientas turi negerti praleistosios dozės, o paprasčiausiai toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo planą.

Jeigu praėjus ne daugiau kaip 4 valandoms po dolutegraviro / rilpivirino išgėrimo pacientui pasireiškia vėmimas, reikia išgerti kitą dolutegraviro / rilpivirino tabletę valgant. Jeigu vėmimas pasireiškia

praėjus daugiau kaip 4 valandoms po dolutegraviro / rilpivirino išgėrimo, pacientui kitos dolutegraviro / rilpivirino dozės vartoti nereikia, o vaistinį preparatą toliau reikia vartoti pagal įprastą dozavimo planą.

Senyviems pacientams

Duomenys apie Juluca vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams yra riboti. Duomenų, kad senyviems pacientams reiktų kitokios dozės nei jauniems suaugusiems pacientams, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, dolutegravirą / rilpiviriną vartoti reikia atsargiai, nes dėl inkstų funkcijos sutrikimo galimas antrinis rilpivirino koncentracijos plazmoje padidėjimas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Duomenų apie asmenis, kuriems atliekamos dializės, nėra, nors nesitikima kad hemodializė arba peritoninė dializė keistų dolutegraviro ar rilpivirino ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dolutegravirą / rilpiviriną vartoti reikia atsargiai. Duomenų apie pacientus, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), nėra. Todėl šiems pacientams dolutegraviro / rilpivirino vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Juluca saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Juluca turi būti vartojamas per burną, vieną kartą per parą kartu su maistu (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama nuryti visą plėvele dengtą tabletę, užgeriant vandeniu. Tablečių negalima kramtyti arba susmulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais:

- fampridinu (dar vadinamu dalfampridinu);
- karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu;
- rifampicinu, rifapentinu;
- protonų siurblio inhibitoriais, pavyzdžiui: omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu;
- sisteminio poveikio deksametazonu, išskyrus gydymą vienkartinė doze;
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vartojant dolutegravirą, gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, pasireiškusias bėrimu, išvaizdos pokyčiais ir kartais organų funkcijos sutrikimu, įskaitant sunkias kepenų reakcijas. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ar simptomų (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų

bėrimą ar bėrimą, susijusį su kepenų fermentų suaktyvėjimu, karščiavimą, bendrąjį negalavimą, nuovargį, raumenų ar sąnarių skausmus, pūsles, burnos pažaidą, konjunktyvitą, veido edemą, eozinofiliją, angioneurozinę edemą), reikia nedelsiant nutraukti dolutegraviro / rilpivirino vartojimą. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių ir bilirubino rodmenis. . Jeigu prasidėjus padidėjusiam jautrumui vėluojama nutraukti gydymą dolutegraviru / rilpivirinu gali kilti gyvybei pavojinga alerginė reakcija.

Kūno masė ir medžiagų apykaitos rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Kai kuriais atvejais yra įrodymų, kad lipidų ir kūno masės pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis. Į ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda tirti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Vartojant didesnes už gydomąsias dozes (75 mg ir 300 mg vieną kartą per parą), rilpivirinas buvo susijęs su QTc intervalo elektrokardiogramoje (EKG) pailgėjimu (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Rekomenduojamos 25 mg rilpivirino dozės vartojimas vieną kartą per parą nesusijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc. Dolutegravirą / rilpiviriną reikia atsargiai vartoti kartu su vaistinėmis preparatais, kurie kelia *Torsade de Pointes* pasireiškimo riziką.

Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų infekcijos

Pacientams reikia paaiškinti, kad dolutegraviras / rilpivirinas neišgydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali pasireikšti sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų sukeltos (oportunistinės) infekcijos bei kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

Kaulų nekrozė

Nors manoma, kad etiologija yra susijusi su daugeliu veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų ir alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), buvo pranešta apie kaulų nekrozės atvejus pacientams, sergantiems išplitusia ŽIV liga ir (arba) paveiktiems ilgalaikės KARG ekspozicijos. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireiškia sąnarių maudimas ir skausmas, sąnarių sąstingis arba judėjimo pasunkėjimas.

Pacientai, sergantys hepatitu B ar C

Klinikinių duomenų apie pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito B infekcija, nėra. Gydytojai turi vadovautis dabartinėmis gydymo gairėmis gydant pacientus, užsikrėtusius ŽIV infekcija, kurie kartu yra užsikrėtę ir hepatito B virusu. Duomenų apie pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito C infekcija, yra nedaug. Pacientams, kurie buvo gydyti dolutegraviru ir rilpivirinu, kartu užsikrėtusiems hepatito C infekcija, buvo dažniau išmatuojami didesni kepenų biocheminių tyrimų rodmenys (1 laipsnio), palyginti su neužsikrėtusiais. Rekomenduojama stebėti pacientų, kurie yra užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, kepenų funkcijos tyrimų rodmenis.

Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais

Dolutegraviro / rilpivirino negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais ŽIV gydyti (žr. 4.5 skyrių).

Juluca negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra dolutegraviro / rilpivirino, išskyrus vartojimo kartu su rifabutinu atvejį (žr. 4.5 skyrių).

H₂ receptorių blokatoriai

Dolutegraviro / rilpivirino negalima vartoti tuo pačiu laiku kartu su H₂ receptorių blokatoriais. Šiuos vaistinius preparatus rekomenduojama išgerti likus 12 valandų iki ar praėjus 4 valandoms po dolutegraviro / rilpivirino išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Dolutegraviro / rilpivirino negalima vartoti tuo pačiu laiku kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais. Šiuos vaistinius preparatus rekomenduojama išgerti likus 6 valandoms prieš ar praėjus 4 valandoms po dolutegraviro / rilpivirino išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

Papildai ir multivitaminai

Kalcio ar geležies papildus ar multivitaminus galima vartoti kartu su dolutegraviru / rilpivirinu, išgeriant tuo pačiu laiku kartu su maistu. Jeigu kalcio ar geležies papildų ar multivitaminų negalima išgerti tuo pačiu laiku kaip dolutegravirą / rilpiviriną, šiuos papildus rekomenduojama išgerti likus 6 valandoms prieš ar praėjus 4 valandoms po dolutegraviro / rilpivirino išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

Metforminas

Dolutegraviras didina metformino koncentracijas. Reikia apgalvotai keisti metformino dozę, pradedant ir nutraukiant dolutegraviro / rilpivirino vartojimą kartu su metforminu, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijų kraujyje kontrolė (žr. 4.5 skyrių). Metforminas eliminuojamas per inkstus ir todėl, vartojant kartu su dolutegraviru / rilpivirinu, svarbu stebėti inkstų funkciją. Toks derinys gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (3a stadijos, kreatinino klirensas [KrKl] 45-59 ml/min.), ir rekomenduojama atsargesnė taktika. Labai svarbu apsvarstyti metformino dozės sumažinimo galimybę.

Imuninės sistemos atsistatymo sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotąjį antiretrovirusinį gydymą (KARG) yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius arba likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir sukelti sunkias klinikines būkles arba simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos buvo pastebėtos pirmosiomis keliomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos atsistatymo atvejais, vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Pagalbinės medžiagos

Juluca sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės trūkumas arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Juluca yra skirtas vartoti kaip pilnas gydymo planas gydant ŽIV-1 infekciją ir šio vaistinio preparato negalima skirti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV gydyti. Todėl informacija apie sąveiką su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nepateikta. Juluca sudėtyje yra dolutegraviro ir rilpivirino, todėl bet kuri sąveika, kuri buvo nustatyta vartojant šias veikliąsias medžiagas, yra svarbi ir vartojant Juluca. Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dolutegraviro ir rilpivirino farmakokinetikai

Daugiausia dolutegraviro yra eliminuojama uridino difosfato gliukuronoziltransferazės (UGT)1A1 veikiamo metabolizmo būdu. Be to, dolutegraviras yra UGT1A3, UGT1A9, citochromo P450 (CYP)3A4, P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the breast cancer resistance protein, BCRP*) substratas, todėl vaistiniai preparatai, kurie sužadina šiuos fermentus, gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje ir sumažinti dolutegraviro gydomąjį poveikį (žr. 1 lentelę). Dolutegravirą / rilpiviriną vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina šiuos fermentus, gali padidėti dolutegraviro koncentracija plazmoje (žr. 1 lentelę).

Dolutegraviro absorbciją mažina kai kurie antacidiniai vaistiniai preparatai (žr. 1 lentelę).

Rilpivirino metabolizmą daugiausiai veikia CYP3A sistema. Todėl vaistiniai preparatai, kurie sužadina arba slopina CYP3A, gali paveikti rilpivirino klirensą (žr. 5.2 skyrių). Dolutegravirą / rilpiviriną vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie sužadina CYP3A, gali sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje, o tai gali sumažinti dolutegraviro / rilpivirino gydomąjį poveikį (žr. 1 lentelę). Dolutegravirą / rilpiviriną vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali padidėti rilpivirino koncentracijos plazmoje (žr. 1 lentelę). Pacientams, kuriems yra diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, dolutegravirą / rilpiviriną vartoti kartu su stipriai veikiančiais CYP3A inhibitoriais galima tik tada, kai nauda persveria riziką (žr. 4.2 skyrių).

Dolutegravirą / rilpiviriną vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie didina skrandžio *pH*, gali sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje, o tai gali sumažinti dolutegraviro / rilpivirino gydomąjį poveikį.

Dolutegraviro ir rilpivirino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Remiantis tyrimų *in vivo* ir (arba) *in vitro* duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra kurių nors pagrindinių fermentų ar pernašos baltymų, pavyzdžiui, CYP3A4, CYP2C9 ir P-gp substratai, farmakokinetiką (daugiau informacijos žr. 5.2 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino inkstuose organinių katijonų pernašos antrąjį baltymą (angl. *the organic cation transporter 2, OCT2*) ir įvairių vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės pirmąjį pernašos baltymą (angl. *the multidrug and toxin extrusion transporter 1, MATE1*). Tyrimų *in vivo* duomenimis, buvo nustatytas pacientų kreatinino klirenso sumažėjimas 10-14 % (sekretuojama frakcija priklauso nuo pernašos, dalyvaujant *OCT2* ir *MATE-1*). Tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras gali padidinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OCT2* ir/arba *MATE-1*, koncentracijas plazmoje (pvz.: fampridino [dar vadinamo dalfampridinu], metformino) (žr. 1 lentelę bei 4.3 ir 4.4 skyrius).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino pasisavinimo inkstuose pernašos baltymus, organinių anijonų pernašos baltymus *OAT1* ir *OAT3* (angl. *the organic anion transporters, OAT*). Kadangi nebuvo poveikio *OAT* substrato tenofoviro farmakokinetikai *in vivo*, *OAT1* slopinimo *in vivo* nesitikima. *OAT3* slopinimas *in vivo* netirtas. Dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OAT3*, koncentracijas plazmoje.

Nesitikima, kad 25 mg rilpivirino dozė vieną kartą per parą darytų kliniškai reikšmingą poveikį vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia CYP fermentai, ekspozicijai.

Rilpivirinas slopina P-gp *in vitro* (IC_{50} yra 9,2 μ M). Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, rilpivirino poveikis digoksino farmakokinetikai yra nereikšmingas. Vis dėlto visiškai atmesti to, kad rilpivirinas gali padidinti kitų P-gp pernešamų vaistinių preparatų, kurie yra jautresni žarnyno P-gp slopinimui (pvz., dabigatrano eteksilato), ekspoziciją, negalima.

Rilpivirinas yra pernašos baltymo *MATE-2K* inhibitorius *in vitro* (IC_{50} yra $< 2,7$ nM). Klinikinė šio reiškinio reikšmė šiuo metu nežinoma.

Sąveikos lentelė

Nustatyta ir teorinė dolutegraviro ir rilpivirino sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais išvardyta 1 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nėra – „↔“, plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive – „ AUC “ [angl. *the area under the concentration versus time curve*], didžiausia išmatuota koncentracija – „ C_{max} “ [angl. *the maximum observed concentration*], mažiausia išmatuota koncentracija – „ C_{min} “ [angl. *the minimum observed concentration*], koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „ C_{τ} “).

1 lentelė. Vaistinių preparatų sąveika

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
Antivirusinės veikliosios medžiagos		
Tenofoviro dizoproksilis / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 %	Dozės keisti nereikia.
Tenofoviro dizoproksilis / rilpivirinas ^{1,2}	Tenofoviro ↔ Rilpivirino AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	
	Tenofoviro AUC ↑ 23 % C_{min} ↑ 24 % C_{max} ↑ 19 %	
Tenofoviro alafenamidas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Tenofoviro alafenamidas / rilpivirinas ¹	Rilpivirino ↔	
Lamivudinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔	Dozės keisti nereikia.
Lamivudinas / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ (netirta)	
Entekaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Entekaviras / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ (netirta)	
Daklatasviras / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 33 %	Dozės keisti nereikia.

Daklatasviras / rilpivirinas	C_{max} ↑ 29 % C_{τ} ↑ 45 % Daklatasviro ↔ Rilpivirino ↔	
Simepreviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔	Dozės keisti nereikia.
Simepreviras / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25 % C_{max} ↔ Simepreviro ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10 %	
Sofosbuviras / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Sofosbuviras / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuviro ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21 % Sofosbuviro metabolitas GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	
Ledipasviras / sofosbuviras / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Ledipasviras / sofosbuviras / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ AUC ↓ 5 % C_{min} ↓ 7 % C_{max} ↓ 3 % Ledipasviro ↔ AUC ↑ 2 % C_{min} ↑ 2 % C_{max} ↑ 1 % Sofosbuviro ↔ AUC ↑ 5 % C_{max} ↓ 4 % Sofosbuviro metabolito GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C_{min} ↑ 10 % C_{max} ↑ 8 %	
Sofosbuviras / velpatasviras / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.

Sofosbuviras / velpatasvirus / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ <i>AUC</i> ↔ <i>C_{min}</i> ↔ <i>C_{max}</i> ↔ Sofosbuviro ↔ <i>AUC</i> ↔ <i>C_{max}</i> ↔ Sofosbuviro metabolito GS- 331007 ↔ <i>AUC</i> ↔ <i>C_{min}</i> ↔ <i>C_{max}</i> ↔ Velpatasviro ↔ <i>AUC</i> ↔ <i>C_{min}</i> ↔ <i>C_{max}</i> ↔	
Ribavirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Ribavirinas / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ (netirta)	
Kitos veikliosios medžiagos		
<i>Antiaritmniai vaistiniai preparatai</i>		
Digoksinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nebūtina.
Digoksinas / rilpivirinas ¹	Rilpivirino ↔ Digoksino <i>AUC</i> ↔ <i>C_{min}</i> NA <i>C_{max}</i> ↔	
<i>Vaistiniai preparatai traukuliams slopinti</i>		
Karbamazepinas / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↓ <i>AUC</i> ↓ 49 % <i>C_{max}</i> ↓ 33 % <i>C_τ</i> ↓ 73 %	Metabolizmą sužadinantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai mažinti dolutegraviro / rilpivirino koncentracijas plazmoje, o tai gali sumažinti gydomąjį poveikį. Dolutegraviro / rilpivirino vartoti kartu su šiais metabolizmą sužadinančiais vaistiniais preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Karbamazepinas / rilpivirinas	Rilpivirino ↓ Netirta. Numatomas reikšmingas rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimas (dėl CYP3A fermentų sužadinimo).	
Okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ Netirta. Tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, numatomas panašus ekspozicijos sumažėjimas į stebėtą, vartojant kartu su karbamazepinu.	Metabolizmą sužadinantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai mažinti dolutegraviro / rilpivirino koncentracijas plazmoje, o tai gali sumažinti gydomąjį poveikį. Dolutegraviro / rilpivirino vartoti kartu su šiais metabolizmą sužadinančiais vaistiniais preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis /	Rilpivirino ↓	

rilpivirinas	Netirta. Tikimasi reikšmingo rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimo (dėl CYP3A fermentų sužadinimo).	
<i>Azolių grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</i>		
Ketokonazolas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Ketokonazolas / rilpivirinas ^{1,2}	Rilpivirino $AUC \uparrow 49 \%$ $C_{min} \uparrow 76 \%$ $C_{max} \uparrow 30 \%$ (dėl CYP3A fermentų slopinimo). Ketokonazolo $AUC \downarrow 24 \%$ $C_{min} \downarrow 66 \%$ $C_{max} \leftrightarrow$ (CYP3A sužadinimas vartojant didelę rilpivirino dozę šio tyrimo metu).	
Flukonazolas, itrakonazolas, izavukonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Flukonazolas, itrakonazolas, izavukonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas / rilpivirinas	Rilpivirino ↑ Netirta. Gali padidėti rilpivirino koncentracijos plazmoje (dėl CYP3A fermentų slopinimo).	
<i>Augaliniai preparatai</i>		
Jonažolė / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ Netirta. Tikimasi sumažėjimo dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo, numatomas panašus ekspozicijos sumažėjimas į stebėtą, vartojant kartu su karbamazepinu.	Vartojant kartu, gali reikšmingai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje, o tai gali sumažinti dolutegraviro / rilpivirino gydomąjį poveikį. Dolutegraviro / rilpivirino vartoti kartu su jonažolės preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Jonažolė / rilpivirinas	Rilpivirino ↓ Netirta. Numatomas reikšmingas rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimas (dėl CYP3A	

	fermentų sužadavimo).	
<i>Kalio kanalų blokatoriai</i>		
Fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu)/ dolutegraviras	Fampridino ↑	Dėl <i>OCT2</i> nešiklio slopinimo gali padidėti kartu su dolutegraviru vartojamo fampridino koncentracija plazmoje ir tai gali sukelti traukulių priepuolius. Vartojimas kartu netirtas. Fampridino vartoti kartu su dolutegraviru / rilpivirinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
Omeprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas, ezomeprazolas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Vartojant kartu, gali reikšmingai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje, o tai gali sumažinti dolutegraviro / rilpivirino gydomąjį poveikį. Dolutegraviro / rilpivirino vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Omeprazolas / rilpivirinas ^{1,2}	Rilpivirino <i>AUC</i> ↓ 40 % <i>C_{min}</i> ↓ 33 % <i>C_{max}</i> ↓ 40 % (absorbcijos sumažėjimas dėl skrandžio <i>pH</i> padidėjimo).	
	Omeprazolo <i>AUC</i> ↓ 14 % <i>C_{min}</i> NA <i>C_{max}</i> ↓ 14 %	
Lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas, ezomeprazolas / rilpivirinas	Rilpivirino ↓ Netirta. Tikimasi reikšmingo rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimo (absorbcijos sumažėjimas dėl skrandžio <i>pH</i> padidėjimo).	

<i>H₂ receptorių blokatoriai</i>		
Famotidinas, cimetidinas, nizatidinas, ranitidinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dolutegravirą / rilpiviriną vartoti kartu su H ₂ receptorių blokatoriais reikia labai atsargiai. Galima vartoti tik vieną kartą per parą dozuojamus H ₂ receptorių blokatorius.
Famotidinas / rilpivirinas ^{1,2} Vienkartinė 40 mg dozė, išgerta likus 12 valandų iki rilpivirino vartojimo	Rilpivirino AUC ↓ 9 % C _{min} NA C _{max} ↔	H ₂ receptorių blokatorius reikia išgerti kitu laiku nei dolutegravirą / rilpiviriną (praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po arba likus 12 valandų iki Juluca vartojimo).
Famotidinas / rilpivirinas ^{1,2} Vienkartinė 40 mg dozė, išgerta likus 2 valandoms iki rilpivirino vartojimo	Rilpivirino AUC ↓ 76 % C _{min} NA C _{max} ↓ 85 % (absorbcijos sumažėjimas dėl skrandžio pH padidėjimo).	
Famotidinas / rilpivirinas ^{1,2} Vienkartinė 40 mg dozė, išgerta praėjus 4 valandoms po rilpivirino vartojimo	Rilpivirino AUC ↑ 13 % C _{min} NA C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidinas, nizatidinas, ranitidinas / rilpivirinas	Rilpivirino ↓ Netirta. Tikimasi reikšmingo rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimo (absorbcijos sumažėjimas dėl skrandžio pH padidėjimo).	
<i>Antacidiniai preparatai ir papildai</i>		
Antacidiniai preparatai (pvz., aliuminio hidroksidas, magnio hidroksidas ir (arba) kalcio karbonatas) / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 % (prisijungimas prie daugiavaliųjų jonų).	Dolutegravirą / rilpiviriną vartoti kartu su antacidiniais preparatais reikia labai atsargiai. Antacidinius preparatus reikia išgerti kitu laiku nei dolutegravirą / rilpiviriną (praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po arba likus 6 valandoms iki Juluca vartojimo).
Antacidiniai preparatai (pvz., aliuminio hidroksidas, magnio hidroksidas ir (arba) kalcio karbonatas) / rilpivirinas	Rilpivirino ↓ Netirta. Tikimasi reikšmingo rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimo (absorbcijos sumažėjimas dėl skrandžio pH padidėjimo).	

Kalcio papildai / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (prisijungimas prie daugiavalenčių jonų).	Dolutegravirą / rilpiviriną vartoti kartu su papildais reikia labai atsargiai. Kartu vartojamus kalcio papildus, geležies papildus ar multivitaminus reikia išgerti tuo pačiu laiku kaip dolutegravirą / rilpiviriną kartu su maistu.
Geležies papildai / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (prisijungimas prie daugiavalenčių jonų).	Jeigu kalcio papildų, geležies papildų ar multivitaminų išgerti tuo pačiu laiku su dolutegraviru / rilpivirinu negalima, šių papildų išgėrimo laikas turi būti gerai atskirtas nuo dolutegraviro / rilpivirino vartojimo (likus ne mažiau kaip 6 valandoms iki arba praėjus 4 valandoms po vartojimo).
Multivitaminai / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (prisijungimas prie daugiavalenčių jonų).	
<i>Kortikosteroidai</i>		
Prednizonas / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Dozės keisti nereikia.
Prednizonas / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ (netirta)	
Deksametazonas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Vartojant kartu, gali reikšmingai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje. Tai gali sumažinti dolutegraviro / rilpivirino gydomąjį poveikį. Dolutegraviro / rilpivirino draudžiama vartoti kartu su sisteminio poveikio deksametonu (išskyrus vienkartinės dozės vartojimą) (žr. 4.3 skyrių). Reikėtų apsvarstyti alternatyvas, ypač vartojant ilgą laiką.
Deksametazonas / rilpivirinas (sisteminio poveikio, išskyrus vienkartinės dozės vartojimą)	Rilpivirino ↓ Netirta. Tikimasi nuo dozės priklausomo rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimo (CYP3A fermentų sužadinimas).	
<i>Vaistiniai preparatai diabetui gydyti</i>		
Metforminas / dolutegraviras ¹	Metformino ↑ AUC ↑ 79 % C _{min} NA C _{max} ↑ 66 %	Pradedant arba nutraukiant dolutegraviro / rilpivirino vartojimą kartu su metforminu, reikia apgalvotai keisti metformino dozę, kad būtų palaikoma gliukozės koncentracijų kontrolė. Reikia apgalvoti kartu su dolutegraviru skiriamo metformino dozę pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nes dėl metformino koncentracijos padidėjimo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kyla pieno rūgšties acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių).
Metforminas / rilpivirinas ¹	Metformino AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	

<i>Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai</i>		
Rifampicinas / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↓ <i>AUC</i> ↓ 54 % <i>C_{max}</i> ↓ 43 % <i>C_τ</i> ↓ 72 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas).	Vartojant kartu, gali reikšmingai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje. Tai gali sumažinti dolutegraviro / rilpivirino gydomąjį poveikį. Dolutegraviro / rilpivirino vartoti kartu su rifampicinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Rifampicinas / rilpivirinas ^{1,2}	Rilpivirino <i>AUC</i> ↓ 80 % <i>C_{min}</i> ↓ 89 % <i>C_{max}</i> ↓ 69 % (CYP3A fermentų sužadinimas). Rifampicino <i>AUC</i> ↔ <i>C_{min}</i> NA <i>C_{max}</i> ↔ 25-desacetil-rifampicino <i>AUC</i> ↓ 9 % <i>C_{min}</i> NA <i>C_{max}</i> ↔	
Rifabutinas / dolutegraviras ¹	Dolutegraviro ↔ <i>AUC</i> ↓ 5 % <i>C_{max}</i> ↑ 16 % <i>C_τ</i> ↓ 30 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas).	Tikėtina, kad vartojant kartu, gali reikšmingai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje (CYP3A fermentų sužadinimas). Juluca vartojant kartu su rifabutinu, reikia išgerti papildomą 25 mg rilpivirino tabletes per parą tuo pačiu laiku, kai vartojamas Juluca, visą rifabutino vartojimo kartu laikotarpį (tokiam dozės keitimui tiekiamos atskiros tablečių formos, žr. 4.2 skyrių).
Rifabutinas / rilpivirinas ¹ 300 mg vieną kartą per parą ²	Rifabutino <i>AUC</i> ↔ <i>C_{min}</i> ↔ <i>C_{max}</i> ↔ 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutino <i>AUC</i> ↔ <i>C_{min}</i> ↔ <i>C_{max}</i> ↔	
300 mg vieną kartą per parą (+ 25 mg rilpivirino vieną kartą per parą)	Rilpivirino <i>AUC</i> ↓ 42 % <i>C_{min}</i> ↓ 48 % <i>C_{max}</i> ↓ 31 %	
300 mg vieną kartą per parą (+ 50 mg rilpivirino vieną kartą per parą)	Rilpivirino <i>AUC</i> ↑ 16 %* <i>C_{min}</i> ↔* <i>C_{max}</i> ↑ 43 %*	
	* palyginti su 25 mg vieno rilpivirino vieną kartą per parą.	

	(CYP3A fermentų sužadinimas).	
Rifapentinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta)	Vartojant kartu, gali reikšmingai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje. Tai gali sumažinti dolutegraviro / rilpivirino gydomąjį poveikį (CYP3A fermentų sužadinimas). Dolutegraviro / rilpivirino vartoti kartu su rifapentinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas / rilpivirinas	Rilpivirino ↓ Netirta. Tikimasi reikšmingo rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimo.	
<i>Vaistiniai preparatai maliarijai gydyti</i>		
Artemeteris / lumefantrinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dolutegravirą / rilpiviriną vartoti kartu su artemeteriu / lumefantrinu reikia atsargiai.
Artemeteris / lumefantrinas / rilpivirinas	Rilpivirino ↓ Netirta. Tikėtinas rilpivirino ekspozicijos sumažėjimas (CYP3A fermentų sužadinimas).	
Atovakvonas / proguanilas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Atovakvonas / proguanilas / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ (netirta).	
<i>Makrolidų grupės antibiotikai</i>		
Klaritromicinas, eritromicinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Jeigu įmanoma, reikia apgalvotai skirti kitą vaistinį preparatą, pavyzdžiui, azitromiciną.
Klaritromicinas, eritromicinas / rilpivirinas	Rilpivirino ↑ Netirta. Tikimasi rilpivirino ekspozicijos padidėjimo (CYP3A fermentų slopinimas).	
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis (EE) ¹ ir norelgestrominas (NGMN) ¹ / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegraviras ar rilpivirinas kliniškai reikšmingai nekeičia etinilestradiolio ir norelgestromino (dolutegraviras) ar noretindrono (rilpivirinas) koncentracijų plazmoje. Geriamųjų kontraceptikų, vartojamų kartu su Juluca, dozės keisti nereikia.
Etinilestradiolis (EE) ¹ ir	Rilpivirino ↔* EE ↔	

<p>noretindronas ^{1/} rilpivirinas</p>	<p>$AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \uparrow 17 \%$</p> <p>Noretindrono \leftrightarrow $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$</p> <p>*remiantis istorinės kontrolinės grupės duomenimis.</p>	
<p><i>Analgetikai</i></p>		
<p>Metadonas / dolutegraviras ¹</p> <p>Metadonas / rilpivirinas ¹</p>	<p>Dolutegraviro \leftrightarrow Metadono \leftrightarrow $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{\tau} \downarrow 1 \%$</p> <p>Rilpivirino: $AUC: \leftrightarrow^*$ $C_{min}: \leftrightarrow^*$ $C_{max}: \leftrightarrow^*$</p> <p>R(-) metadono: $AUC: \downarrow 16 \%$ $C_{min}: \downarrow 22 \%$ $C_{max}: \downarrow 14 \%$</p> <p>* remiantis istorinės kontrolinės grupės duomenimis.</p>	<p>Pradedant vartoti metadoną kartu su dolutegraviru / rilpivirinu, dozės keisti nereikia. Vis dėlto, rekomenduojama stebėti klinikinę būklę, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti palaikomąjį gydymą metadonu.</p>
<p>Paracetamolis / dolutegraviras</p> <p>Paracetamolis / rilpivirinas ^{1,2}</p>	<p>Dolutegraviro \leftrightarrow (netirta)</p> <p>Rilpivirino $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \uparrow 26 \%$ $C_{max} \leftrightarrow$</p> <p>Paracetamolio $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} NA$ $C_{max} \leftrightarrow$</p>	<p>Dozės keisti nereikia.</p>

<i>Antikoagulantai</i>		
Dabigatrano eteksilatas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dolutegravirą / rilpiviriną vartoti kartu su dabigatrano eteksilatu reikia atsargiai.
Dabigatrano eteksilatas / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ Netirta. Dabigatrano eteksilato ↑ Dabigatrano koncentracijų plazmoje padidėjimo rizikos atmesti negalima (žarnyno P-gp slopinimas).	
<i>HMG KO-A reduktazės inhibitoriai</i>		
Atorvastatinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Atorvastatinas / rilpivirinas ^{1,2}	Rilpivirino $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \downarrow 9 \%$ Atorvastatino $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \downarrow 15 \%$ $C_{max} \uparrow 35 \%$	
<i>5-ojo tipo fosfodiesterazės 5 (FDE-5) inhibitoriai</i>		
Sildenafilis / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔	Dozės keisti nereikia.
Sildenafilis / rilpivirinas ^{1,2}	Rilpivirino $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Sildenafilio $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \text{ NA}$ $C_{max} \leftrightarrow$	
Vardenafilis, tadalafilis / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ (netirta)	Dozės keisti nereikia.
Vardenafilis, tadalafilis / rilpivirinas	Rilpivirino ↔ (netirta)	

¹ Dolutegraviro ir (arba) rilpivirino sąveika su vaistiniais preparatais buvo tirta klinikinių tyrimų metu. Sąveika su visais kitais vaistiniais preparatais yra prognozuojama.

² Šio sąveikos tyrimo metu buvo vartotos didesnės už rekomenduojamas rilpivirino dozės, norint įvertinti didžiausią poveikį kartu vartojamam vaistiniam preparatui.

NA = neaktualu.

QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai

Duomenų apie galimą farmakodinaminę rilpivirino sąveiką su vaistiniais preparatais, kurie ilgina elektrokardiogramoje QTc intervalą, yra nedaug. Remiantis tyrimo su sveikais tiriamaisiais duomenimis, didesnės už gydomąsias rilpivirino dozės (75 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą) ilgino QTc intervalą EKG (žr. 5.1 skyrių). Dolutegravirą / rilpiviriną reikia vartoti atsargiai, jeigu vartojamas kartu su *Torsade de Pointes* riziką didinančiais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turėtų būti informuotos apie galimą nervinio vamzdelio pažaidos riziką vartojant dolutegravirą (yra Juluca sudėtyje, žr. toliau), įskaitant veiksmingų kontracepcijos priemonių aptarimą.

Jeigu moteris planuoja pastoti, su paciente reikia aptarti tolimesnio gydymo Juluca naudą ir riziką.

Nėštumas

Nėštumo metu buvo stebėtos mažesnės dolutegraviro ir rilpivirino ekspozicijos (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Remiantis III fazės tyrimų duomenimis, mažesnė rilpivirino ekspozicija, panaši į tą, kuri buvo stebima nėštumo metu, buvo susijusi su padidėjusia virusologinio atkryčio rizika Juluca vartoti nėštumo metu nerekomenduojama.

Gydymo taikant dviejų vaistų planą saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu netirti.

Vartojimo žmonėms patirtis, gauta atlikus gimimo rezultatų stebėjimo tyrimą Botsvanoje, rodo nedidelį nervinio vamzdelio pažaidos padažnėjimą: 7 atvejai po 3 591 gimdymo (0,19 %; 95 % PI 0,09 %; 0,40 %), kai motinos pastojimo metu buvo gydytos pagal planus, kurių sudėtyje yra dolutegraviro, palyginti su 21 atveju po 19 361 gimdymo (0,11 %; 95 % PI 0,07 %, 0,17 %), kai motinos pastojimo metu buvo gydytos pagal planus, kurių sudėtyje dolutegraviro nėra.

Nervinio vamzdelio pažaidos dažnis bendrojoje populiacijoje yra nuo 0,5 iki 1 atvejo 1 000 gyvų gimusių naujagimių (0,05-0,1 %). Nervinio vamzdelio pažaida dažniausiai atsiranda per pirmąsias 4 embriono vystymosi po pastojimo savaites (maždaug 6 savaitės po paskutiniųjų menstruacijų).

Antiretrovirusinio gydymo nėštumo registro duomenų analizė nerodo didžiųjų apsigimimų rizikos padidėjimo 600 moterų, kurios nėštumo metu vartojo dolutegravirą, bet šiuo metu turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima įvertinti nervinio vamzdelio pažaidos riziką.

Su gyvūnais atliktų dolutegraviro toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims, įskaitant nervinio vamzdelio pažaidą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Duomenys apie dolutegraviro ekspoziciją daugiau nei 1 000 nėštumų antrąjį ar trečiąjį trimestrais nerodo toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui rizikos padidėjimo.

Dolutegraviras prasiskverbia per žmogaus placentą. Vartojant su ŽIV gyvenančioms nėščioms moterims, dolutegraviro koncentracijos vaisiaus virkštelėje mediana buvo maždaug 1,3 karto didesnė, palyginti su koncentracija motinos periferinėje plazmoje.

Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiui nepakanka.

Rilpivirino tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar rilpivirinas išsiskiria į motinos pieną. Turimi toksinio poveikio tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad rilpivirinas išsiskiria į pieną. Mažas dolutegraviro kiekis išsiskiria į motinos pieną (nustatyta, kad dolutegraviro koncentracijos motinos piene ir plazmoje santykio mediana yra 0,033). Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams nepakanka.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Vaisingumas

Duomenų apie dolutegraviro ar rilpivirino poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kliniškai reikšmingo poveikio patinų ar patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Juluca gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientams reikia pasakyti, kad gauta pranešimų apie gydymo Juluca sudėtyje esančiomis medžiagomis metu pasireiškusius nuovargį, galvos svaigimą ir somnolenciją. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir nepageidaujamas reakcijas į Juluca.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias vartojant Juluca buvo pranešta dažniausiai (klinikinių tyrimų duomenimis, žr. 5.1 skyrių), buvo viduriavimas (2 %) ir galvos skausmas (2 %).

Sunkiausia nepageidaujama reakcija, susijusi su gydymu dolutegraviru (remiantis bendrais IIb ir III fazių klinikinių tyrimų duomenimis), pasireiškusiai vienam pacientui, buvo padidėjusio jautrumo reakcija, pasireiškusiai bėrimu ir sunkiu poveikiu kepenims (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Informacijos šaltiniai, kuriais remiantis buvo sukaupta saugumo duomenų bazė, apima dviejų atviru būdu atliktų identišku atsitiktinių imčių tyrimų (*SWORD-1* ir *SWORD-2*) metu gautus duomenis (žr. 5.1 skyrių), atskirų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų tyrimuose sukauptus duomenis ir duomenis, gautus po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios vertinamos kaip bent jau galimai susijusios su gydymu Juluca sudėtyje esančiomis veikliosiomis medžiagomis klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, yra išvardytos 2 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamų sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į Juluca sąrašas lentelėje, remiantis Juluca klinikinio tyrimo ir stebėjimo po Juluca ir atskirų jo sudėtyje esančio veikliųjų medžiagų vaistinių preparatų patekimo į rinką duomenimis

Organų sistemų klasės (OSK)	Dažnio kategorija *	Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	dažni	baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimas; hemoglobino koncentracijos sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas.
	nedažni	padidėjęs jautrumas (žr. 4.4 skyrių).
Imuninės sistemos sutrikimai	dažnis nežinomas	imuninės sistemos atsistatymo sindromas.
	labai dažni	bendrojo cholesterolio koncentracijos (nevalgus) padidėjimas; LDL cholesterolio koncentracijos (nevalgus) padidėjimas.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažni	apetito sumažėjimas; trigliceridų koncentracijos (nevalgus) padidėjimas
	labai dažni	nemiga.
Psichikos sutrikimai	dažni	nenormalūs sapnai; depresija; miego sutrikimai; prislėgta nuotaika; nerimas.
	nedažni	mintys apie savižudybę arba bandymas žudyti (ypač pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo nustatyta depresijos ar psichikos sutrikimo simptomų), panikos priepuolis.
	reti	įvykdyta savižudybė (ypač pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo nustatyta depresijos ar psichikos sutrikimo simptomų).
	labai dažni	galvos skausmas; galvos svaigimas.
Nervų sistemos sutrikimai	dažni	somnolencija.
	labai dažni	pykinimas; kasos amilazės suaktyvėjimas; viduriavimas.

	dažni	<p>pilvo skausmas;</p> <p>vėmimas;</p> <p>dujų kaupimasis virškinimo trakte;</p> <p>lipazių suaktyvėjimas;</p> <p>diskomfortas pilve;</p> <p>viršutinės pilvo dalies skausmas;</p> <p>burnos džiūvimas.</p>
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	labai dažni	transaminazių suaktyvėjimas (alaninaminotransferazės [ALT] ir [arba] aspartataminotransferazės [AST] suaktyvėjimas).
	dažni	bilirubino koncentracijos padidėjimas.
	nedažni	hepatitas.
	reti	ūminis kepenų nepakankamumas**
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažni	<p>išbėrimas;</p> <p>niežėjimas.</p>
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažni	<p>sąnarių skausmas;</p> <p>raumenų skausmas.</p>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažni	nuovargis.
Tyrimai	dažni	kreatinfosfokinazių (KFK) suaktyvėjimas, kūno masės padidėjimas.
<p>* Sutrikimas priskirtas dažnio kategorijai, atsižvelgiant į didžiausią dažnį, nustatytą remiantis bendrais <i>SWORD</i> tyrimų ir atskirų veikliųjų medžiagų tyrimų duomenimis.</p> <p>** Ši nepageidaujama reakcija buvo pastebėta, dolutegravirą vartojant kartu su kitais ARG vaistiniais preparatais stebėjimo po patekimo į rinką metu. Dažnio kategorija reti buvo nustatyta, remiantis pranešimais po vaistinio preparato registracijos.</p>		

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių biocheminių tyrimų rodmenų pokyčiai

Dolutegraviras arba rilpivirinas buvo susiję su kreatinino koncentracijų serume padidėjimu, kuris pasireiškė pirmąją gydymo savaitę, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Kreatinino koncentracijų serume padidėjimas pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo dolutegraviru / rilpivirinu savaites ir per 148 savaites nepakito. Vidutinis pokytis, kuris buvo stebėtas po 148 gydymo savaičių, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo 9,86 μmol/l (SN 10,4 μmol/l). Šie pokyčiai yra susiję su aktyvios pernašos slopinimu ir nelaikomi kliniškai reikšmingais, nes neatspindi glomerulų filtracijos greičio pokyčio.

Medžiagų apykaitos rodmenys

Gydant antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinių simptomų ar požymių, nei jau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, po ūmaus dolutegraviro ar rilpivirino perdozavimo nenustatyta.

Tolesnis gydymas turėtų būti skiriamas pagal kliniškes indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro, jeigu toks yra, rekomendacijas. Specifinio gydymo perdozavus dolutegraviro / rilpivirino nėra. Jeigu buvo perdozuota vaistinio preparato, pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą ir tinkamai stebėti, įskaitant gyvybinių požymių stebėjimą ir EKG (QT intervalo) registravimą, jeigu reikia. Daug dolutegraviro ir rilpivirino prisijungia prie plazmos baltymų, todėl nesitikima, kad dializės metu iš organizmo pašalintų reikšmingas kiekis veikliųjų medžiagų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR21.

Veikimo mechanizmas

Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui.

Rilpivirinas yra ŽIV-1 diarilpirimidino nenukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI). Rilpivirino aktyvumas pasireiškia dėl nekonkurencinio ŽIV-1 atvirkštinės transkriptazės (AT) slopinimo. Rilpivirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β ir γ polimerazių.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje

Tyrimų su *PBMC* (angl. *the peripheral blood mononuclear cell* – periferinio kraujo mononuklearų ląstelė) ląstelėmis duomenimis, dolutegraviro IC_{50} įvairioms laboratorinėms padermėms buvo 0,5 nM, o naudojant MT-4 ląsteles, 0,7-2 nM ribose. Panašios IC_{50} buvo nustatytos klinikiškiems izoliatams be kokių nors didelių poveikio potipių skirtumų. Vidutinė IC_{50} A, B, C, D, E, F ir G grupių 24 ŽIV-1 izoliatų bei O grupėje buvo 0,2 nM (kitimo sritis: 0,02-2,14). Vidutinė IC_{50} 3 ŽIV-2 izoliatams buvo 0,18 nM (kitimo sritis: 0,09-0,61).

Nustatytas antivirusinis rilpivirino aktyvumas prieš laboratorines laukinio tipo ŽIV-1 padermes ūmiai infekuotų T-ląstelių linijoje, IC_{50} ŽIV-1/IIIB mediana buvo 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirino aktyvumas *in vitro* prieš ŽIV-2 buvo ribotas, IC_{50} rodmenų kitimo sritis buvo nuo 2 510 iki 10 830 nM.

Be to, buvo nustatytas antivirusinis rilpivirino aktyvumas prieš platų spektrą ŽIV-1 M grupės pirminių izoliatų (A, B, C, D, F, G, H grupės), kuriems IC_{50} rodmenų kitimo sritis buvo nuo 0,07 iki 1,01 nM, ir O grupės pirminių izoliatų, kuriems IC_{50} rodmenų kitimo sritis buvo nuo 2,88 iki 8,45 nM.

Žmogaus serumo ir serumo baltymų poveikis

Dolutegraviro aktyvumas 100 % žmogaus serume padidėjo vidutiniškai 75 kartais, dėl to IC_{90} , atsižvelgiant į baltymų kiekį, buvo 0,064 $\mu\text{g/ml}$.

Esant 1 mg/ml alfa 1 rūgščiojo glikoproteino koncentracijai, 45 mg/ml albumino žmogaus serume koncentracijai ir 50 % žmogaus serume buvo stebėtas rilpivirino antivirusinio aktyvumo sumažėjimas, IC_{50} rodmenų mediana buvo atitinkamai 1,8, 39,2 ir 18,5.

Atsparumas

Atsparumas in vitro

Tiriant atsparumo atsiradimą *in vitro*, buvo naudojamas serijinio pasažo metodas. Dolutegraviro tyrimams naudojant ŽIV-1 IIB laboratorinių padermių 112 dienų pasažą, mutacijų atsiradimas buvo lėtas ir susijęs su amino rūgščių pasikeitimu S153Y ir F pozicijose. Šių mutacijų neatsirado pacientams, gydytiems dolutegraviru klinikinių tyrimų metu. Naudojant NL432 padermę, atsirado E92Q (3 kartų pokytis [KP]) ir G193E (3 KP) mutacijos. Šios mutacijos atsirado pacientams, kuriems buvo nustatytas pradinis atsparumas raltegravirui ir kurie buvo gydyti dolutegraviru (išvardytos kaip antrinės mutacijos vartojant dolutegravirą).

Atliekant daugiau atrankos eksperimentų su B potipio klinikiniais izoliatais, R263K mutacijos buvo stebėtos visuose penkiuose izoliatuose (po 20 savaičių ar vėliau). Tiriant C (n = 2) ir A / G (n = 2) potipių izoliatų, integrasių R263K mutacija buvo aptikta tik viename izoliate, o G118R – dviejuose izoliatuose. Buvo pranešta, kad dviem skirtingiems klinikinėje programoje dalyvavusiems pacientams, iš kurių organizmo buvo išskirti B ir C potipių izoliatai, kuriems buvo skirtas ARG, bet nebuvo gydyti INI, atsirado R263K mutacijos, bet jautrumas dolutegravirui *in vitro* nepakito. G118R mažina sričiai specifinių mutantų jautrumą dolutegravirui (10 KP), bet jų nebuvo nustatyta pacientams, vartojusiems dolutegravirą III fazės tyrimų programos metu.

Pirminės atsparumo raltegravirui ar elvitegravirui mutacijos (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) nekeičia jautrumo dolutegravirui *in vitro* tuo atveju, jei jos yra vienintelės mutacijos. Kai eksperimentų su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, metu kartu su šiomis pirminėmis mutacijomis (išskyrus Q148) atsirado papildomų mutacijų, kurios išvardytos kaip antrinės su atsparumu integrasių inhibitoriams (raltegravirui ar elvitegravirui) susijusios mutacijos, jautrumas dolutegravirui buvo toks pat arba beveik toks pat, kaip laukinio tipo virusų. Tuo atveju, kai virusai turėjo Q148 mutaciją, daugėjant antrinių mutacijų, atitinkamai buvo stebėtas dolutegraviro KP padidėjimas. Su Q148 susijusių mutacijų (H / R / K) poveikis taip pat atitiko pasažo eksperimentų *in vitro* su mutantais, turinčiais paveiktą sritį, duomenis. Serijinio NL432 mutantų, turinčių paveiktas N155H ar E92Q sritis, pasažo duomenimis, papildomo atsparumo atsiradimo nepastebėta (KP nepakito ir buvo maždaug 1). Priešingai, pradėjus mutantų, turinčių Q148H mutaciją (1 KP), pasažą, buvo pastebėtas įvairių su raltegraviru susijusių antrinių mutacijų daugėjimas ir dėl to didėjantis KP iki rodmenų > 10.

Kliniškai reikšminga fenotipinio pokyčio riba (KP, palyginti su laukinio tipo virusais) nenustatyta. Genotipinis atsparumas padeda geriau prognozuoti baigtis.

Buvo atlikta rilpivirinių atsparių padermių atranka ląstelių kultūroje, pradedant nuo skirtingos kilmės ir grupės laukinio tipo ŽIV-1 ir NNATI atsparių ŽIV-1. Amino rūgštys, kurių pasikeitimas buvo stebėtas dažniausiai, buvo: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ir M230I. Buvo laikoma, kad pasireiškė atsparumas rilpivirinui, jeigu EC_{50} KP buvo didesnis už biologinio mėginio ribinę vertę (BRV).

Atsparumas in vivo

Per 48 savaites, kuriomis buvo rinkti palyginamieji duomenys, dviem dolutegravirą kartu su rilpivirinu vartojantiems tiriamiesiems ir dviem tiriamiesiems, tęsiantiems gydymą pagal dabartinį antiretrovirusinio gydymo planą (DAGP), buvo patvirtintas virusologinis atkrytis (PVA), dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą, nes pacientai atitiko sudėtinius *SWORD-1* (201636) ir *SWORD-2* (201637) tyrimų nutraukimo kriterijus. Iš viso vienuolika pacientų, vartojančių dolutegravirą kartu su rilpivirinu,

patyrė PVA per 148 savaites (žr. 3 lentelę). Pasitraukimo metu buvo aptiktos su NNATI susijusios mutacijos: trims tiriamiesiems – E138E/A, dviem tiriamiesiems – M230M/L.

3 lentelė. Tiriamųjų, kuriems buvo patvirtintas virusologinis atkrytis ankstyvojo ir vėlyvojo gydymo pakeitimo fazėse *SWORD* tyrimo metu, atsparumo pagal vaistų klases duomenų suvestinė

Gydymo planas / ekspozicija (savaitės)*	ŽIV-1 RNR (kopijos/ml) (laiko momentas)		Mutacija pagal su vaistų klase susijusias mutacijas (KP) ^{***}			
			INI		NNATI	
	IVA	PVA**	PRAD	VA	PRAD	VA
DTG+RPV / 36	88 (24 sav.)	466 (24 sav. NPA)	G193E	G193E (1,02)	nėra	nėra
DTG+RPV / 47	1 059 771 (36 sav.)	1 018 (36 sav. NPA)	nėra	nėra	nėra	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (64 sav.)	217 (76 sav.)	L74I	DN	V108I	DN
DTG+RPV / 17	833 (64 sav.)	1174 (64 sav. NPA)	N155N/H G163G/R	V151V/I (DN)	nėra	nėra
DTG+RPV / 88	278 (76 sav.)	2571 (88 sav.)	nėra	nėra	nėra	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (88 sav.)	289 (88 sav. NPA)	PTN	nėra	DN	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (88 sav.)	225 (100 sav.)	nėra	nėra	nėra	nėra
DTG+RPV / 105	651 (100 sav.)	1 105 (100 sav. NPA)	G193E	DN	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (112 sav.)	230 (112 sav. NPA)	E157Q, G193E, T97T/A	E157Q, G193E, (1,47)	nėra	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4 294 (136 sav.)	7 247 (136 sav. NPA)	DN	DN	DN	E138A, L100L/I (4,14)

* Atsparumo testavimas virusologinio atkryčio pasireiškimo laiku nepavyko vienam tiriamajam, todėl šioje lentelėje nėra išsamios informacijos.

** PVA buvo patvirtintas po 1-osios paros 2 iš eilės kartus nustačius 50 kopijų/ml ar didesnę viremiją, kai antruoju testavimu išmatavus daugiau kaip 200 kopijų/ml.

*** Pradinis tyrimas pateikia tik genotipinius, o ne fenotipinius duomenis.

DAGP = dabartinis antiretrovirusinio gydymo planas. DTG+RPV = dolutegraviras kartu su rilpivirinu. IVA = įtariamo virusologinio atkryčio kriterijai. PVA = patvirtinto virusologinio atkryčio (angl. *confirmed virologic failure leading to withdrawal, CVW*) kriterijai.

PRAD = pradinio atsparumo testavimo duomenys. VA = atsparumo testavimo pasiekus PVA kriterijus duomenys. sav. = savaitės. NPA = neplanuotas apsilankymas ne pagal planą. „PTN“ – pradinis testavimas neatliktas, nes nebuvo paimti periferinio kraujo vienabrandolių ląstelių / viso kraujo mėginiai. „nėra“ rodo, kad atsparumo nepastebėta. „DN“ rodo, kad duomenys nepateikti dėl nesėkmingo tyrimo ar mėginio nebuvimo.

Pirmiau negydytų pacientų, kurie IIb ir III fazės tyrimų metu vartojo dolutegravirą + 2 NATI preparatus, duomenimis, atsparumas integrazių klasei ir kitiems NATI klasės vaistiniams preparatams nepasireiškė (n = 876, 48-96 savaitių stebėjimo laikotarpis).

Keturiems (4) iš 354 dolutegravirą, kuris buvo skirtas kartu su tyrėjo parinktu pagrindiniu gydymo planu (PP), vartojusiems pacientams, kurių pirmesnis gydymas buvo neveiksmingas, bet anksčiau nevartojusiems integrazių klasės (*SAILING* tyrimas) vaistinių preparatų, buvo nustatytas pasikeitimas integrazių inhibitoriams (48 savaitių stebėjimo laikotarpis). Dviem iš šių keturių tiriamųjų buvo aptiktas unikalus R263K pasikeitimas, susijęs su atsparumu integrazėms su didžiausiu KP 1,93, vienam tiriamajam – polimorfinis V151V/I pasikeitimas integrazėms su didžiausiu KP 0,92, o vienas tiriamasis turėjo integrazių mutacijų prieš pradedant tyrimą, todėl buvo daroma prielaida, kad jis jau buvo vartojęs integrazės inhibitorių arba užsikrėtė integrazių inhibitoriams atspariu virusu. Be to, *in vitro* atsirado R263K mutacija (žr. pirmiau).

Remiantis rilpivirino III fazės tyrimų duomenimis, atlikus visų pirmiau negydytų tiriamųjų atsparumo duomenų 48-ąją savaitę analizę, 62 (iš viso buvo 72) antivirusinio neveiksmingumo rilpivirino grupėje atvejais buvo rasti jau pradiniai atsparumo duomenys ir atsparumo duomenys pasireiškus neveiksmingumui. Remiantis šia analize, su atsparumu susijusios mutacijos (angl. *the resistance-associated mutations, RAMs*), susijusios su atsparumu NNATI, kuris atsirado bent 2 rilpivirino antivirusinio neveiksmingumo atvejais, buvo: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ir F227C. Remiantis šių tyrimų duomenimis, prieš gydymą buvusios V90I ir V189I mutacijos neturėjo įtakos atsakui. E138K mutacijos gydymo rilpivirinu metu atsirado dažniausiai, dažnai kartu su M184I mutacija. Remiantis 48-osios savaitės analize, 31 iš 62 rilpivirino antivirusinio neveiksmingumo atvejais kartu buvo *RAMs* NNATI ir NATI. 17 iš šių 31 atvejų buvo E138K ir M184I derinys. Dažniausiomis 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis buvo tokios pat mutacijos. Remiantis duomenų nuo 48-osios iki 96-osios savaitės analize, rilpivirino ir efavirenzo grupėse buvo nustatyti atitinkamai 24 (3,5 %) ir 14 (2,1 %) papildomi antivirusinio neveiksmingumo atvejai.

Kryžminis atsparumas

INI specifiniai virusai mutantai

Buvo tirtas dolutegraviro aktyvumas prieš 60 INI atsparių konkrečios srities mutantų ŽIV-1 virusų (28 turėjo vieną pakitusią amino rūgštį, o 32 – du ar daugiau pasikeitimų). Dėl vieno su atsparumu INI susijusio T66K, I151L ar S153Y pasikeitimo jautrumas dolutegravirui sumažėjo daugiau kaip 2 kartais (kitimo sritis: nuo 2,3 karto iki 3,6 karto, palyginti su etalonu). Kelių pasikeitimų deriniai T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ar K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 ir E138/G140/Q148 sumažino jautrumą dolutegravirui daugiau kaip 2 kartais (kitimo sritis: nuo 2,5 karto iki 21 karto, palyginti su etalonu).

NNATI specifiniai virusai mutantai

Antivirusinio aktyvumo tyrimų su 67 ŽIV-1 rekombinacinėmis laboratorinėmis padermėmis, turinčioms vieną pakeistą RT poveikio srities amino rūgštį, kuri siejama su atsparumu NNATI, įskaitant dažniausiai nustatytus K103N ir Y181C pasikeitimus, duomenimis, rilpivirinas sukėlė antivirusinį poveikį ($KP \leq BRV$) 64 (96 %) iš šių padermių. Amino rūgštys, kurių pasikeitimas, pakeitus vienintelę amino rūgštį, buvo susijęs su jautrumo rilpivirinui sumažėjimu, yra: K101P, Y181I ir Y181V. Vien K103N pasikeitimas nesukėlė jautrumo rilpivirinui sumažėjimo, bet K103N ir L100I derinių atvejais, jautrumas rilpivirinui buvo 7 kartais mažesnis.

Atsižvelgiant į visus turimus *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenis, toliau išvardytų amino rūgščių pasikeitimai, esantys prieš gydymą, gali turėti įtakos rilpivirino aktyvumui: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ar M230L.

Rekombinaciniai klinikiniai izoliatai

Buvo ištirtas septynių šimtų penkių raltegravirui atsparių izoliatų, išskirtų iš raltegraviru gydytų pacientų, jautrumas dolutegravirui. Dolutegraviro KP buvo < 10 prieš 94 % iš 705 klinikinių izoliatų.

Rilpivirinui jautrūs ($KP \leq BRV$) išliko 62 % iš 4 786 ŽIV-1 rekombinacinių klinikinių izoliatų, atsparių efavirenzui ir (arba) nevirapinui.

Pirmiau negydyti ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai

Išanalizavus visus 96 savaitinių antivirusinio gydymo neveiksmingumo tiriamiesiems, kurių viremija prieš tyrimą buvo $\leq 100\,000$ kopijų/ml ir buvo nustatytas atsparumas rilpivirinui, duomenis ($n = 5$), tiriamiesiems pasireiškė kryžminis atsparumas efavirenzui ($n = 3$), etravirinui ($n = 4$) ir nevirapinui ($n = 1$).

Poveikis elektrokardiogramai

Vieną kartą per parą vartojamos rekomenduojamos 25 mg rilpivirino dozės poveikis QTcF intervalui buvo tirtas atsitiktinių imčių placebo ir veikliuoju preparatu (400 mg moksifloksacino vieną kartą per parą) kontroliuojamojo kryžminio tipo tyrimo, kuriame dalyvavo 60 sveikų suaugusių tiriamųjų, metu, atliekant 13 matavimų per 24 valandas pusiausvyros apykaitos sąlygomis. Vieną kartą per parą vartojamos rekomenduojamos 25 mg rilpivirino dozės nesusijusios su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc intervalui.

Sveikiems suaugusiems vartojant didesnes už gydomąsias 75 mg rilpivirino vieną kartą per parą ir 300 mg rilpivirino vieną kartą per parą dozes, didžiausias vidutinis laiką atitinkantis QTcF intervalo (95 % viršutinė pasikliautinio intervalo riba) skirtumas, palyginti su placebo, koregavus pagal pradinius duomenis, buvo atitinkamai 10,7 (15,3) ir 23,3 (28,4) ms. Pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant 75 mg rilpivirino vieną kartą per parą ir 300 mg rilpivirino vieną kartą per parą dozes, vidutinė C_{max} buvo atitinkamai maždaug 2,6 karto ir 6,7 karto didesnės už vidutinę pusiausvyros apykaitos C_{max} , išmatuotą vartojant rekomenduojamą 25 mg rilpivirino dozę vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Viršijus klinikinę dozę maždaug tris kartus, jokio reikšmingo dolutegraviro poveikio QTc intervalui nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Antiretrovirusinio gydymo plano (pagal kurį vartojami 2 NATI kartu su arba INI, arba NNATI, arba PI) pakeitimo į gydymo dviem veikliosiomis medžiagomis planą (50 mg dolutegraviro ir 25 mg rilpivirino) veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 2 identišku 48 savaitinių trukmės atviru būdu keliuose centruose atliktų atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių ne blogesnio vaistinio preparato poveikio įrodymo tyrimų *SWORD-1* (201636) ir *SWORD-2* (201637) metu. Tiriamieji buvo įtraukti, jeigu buvo gydomi pagal pirmąjį arba antrąjį antiretrovirusinio gydymo planą ir anksčiau jiems

nebuvo nustatyta antivirusinio gydymo neveiksmingumo požymių, jiems nebuvo diagnozuotas arba įtartas atsparumas bet kuriam antiretrovirusiniam vaistiniam preparatui ir buvo stabiliai slopinama viremija (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) ne trumpiau kaip 6 mėnesius iki atsitiktinės atrankos. Tiriamiesiems atsitiktiniu būdu 1:1 buvo skirta testuoti DAGP arba keisti gydymo planą ir vartoti dolutegravirą kartu su rilpivirinu vieną kartą per parą. *SWORD* tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 48-ąją savaitę yra < 50 kopijų/ml, dalis (momentinio duomenų rinkimo numatytų gydyti pacientų [angl. *intent-to-treat, ITT-E*] populiacijoje algoritmas).

Remiantis visų duomenų analize, prieš pradėdant tyrimą, tiriamųjų savybės grupėse buvo panašios: amžiaus mediana 43 metai (28 % buvo vyresni kaip 50 metų; 3 % – 65 metų ar vyresni), 22 % moterys, 20 % ne baltaodžiai ir 77 % buvo diagnozuota A klasė pagal CDC (angl. *Centers for Disease Control and Prevention* – ligos kontrolės ir prevencijos centrai), CD4+ ląstelių kiekio mediana buvo maždaug 600 ląstelių viename mm³, o 11 % CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių viename mm³. Remiantis visų duomenų analize, 54 %, 26 % ir 20 % tiriamųjų prieš pradėdant atsitiktinį suskirstymą į grupes vartojo NNATI, PI ar INI (atitinkamai) kaip pagrindinius trečiųjų vaistinių preparatų klasės vaistinius preparatus.

Visų duomenų analizė atskleidė, kad gydymas dolutegraviru, vartojamu kartu su rilpivirinu, yra neblogesnis už DAGP: taikant momentinį duomenų rinkimo algoritmą, 95 % tiriamųjų abiejose grupėse pasiekė svarbiausiąją vertinamąją baigtį – ŽIV-1 RNR koncentracijas plazmoje < 50 kopijų/ml 48-ąją savaitę (4 lentelė).

Svarbiausioji vertinamoji baigtis ir kitos baigtys (įskaitant pagrindinių pradinių kintamųjų baigtis), remiantis *SWORD-1* ir *SWORD-2* tyrimų duomenimis, nurodytos 4 lentelėje.

4 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo virusologinės baigtys 48-ąją savaitę (momentinis duomenų rinkimo algoritmas)

	Visi <i>SWORD-1</i> ir <i>SWORD-2</i> duomenys ***	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	DAGP N = 511 n (%)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Skirtumas tarp gydymo būdų*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Nėra virusologinio atsako**	3 (<1 %)	6 (1 %)
<u>Priežastys</u>		
Duomenys iriamuoju momentu yra ne < 50 kopijų/ml	0	2 (< 1 %)
Nutrauktas dėl veiksmingumo stokos	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Nutrauktas dėl kitokių nei < 50 kopijų/ml priežasčių	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
ARG pakeitimas	0	1 (< 1 %)
Nėra virusologinių duomenų 48-ąją savaitę	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Priežastys</u>		
Tyrimas / vaistinio preparato vartojimas nutrauktas dėl nepageidaujamo reiškimo ar mirties	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Tyrimas / vaistinio preparato vartojimas nutrauktas dėl kitų priežasčių	7 (1 %)	16 (3 %)
Nėra tiriamojo momento duomenų, bet dalyvauja tyrime	0	1 (< 1 %)
	ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pradinius kintamuosius	
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ (ląstelės/ mm ³) prieš tyrimą		
< 350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥ 350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)

Prieš tyrimą gydymui vartoto trečiojo vaistinio preparato klasė		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNATI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
Lytis		
Vyriška	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Moteriška	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
Rasė		
Baltųjų	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroamerikiečiai/afrikiečiai/kiti	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
Amžius (metais)		
< 50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥ 50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)
<p>* Koreguota, atsižvelgiant į pradinis sluoksniuotės veiksnis, ir įvertinta, naudojant – 8 % neblogesnio gydymo būdo ribą.</p> <p>** Įrodymui, kad gydymas dolutegraviru kartu su rilpivirinu yra neblogesnis už DAGP tiriamiesiems, kurie buvo klasifikuojami kaip nepatyrę virusologinio atsako, buvo naudojama 4 % neblogesnio gydymo būdo riba. Koreguotasis skirtumas (95 % PI) -0,6 (-1,7, 0,6).</p> <p>*** Apibendrintos analizės duomenys atitinka atskirų tyrimų duomenis, remiantis kuriais, tiriamųjų, kuriems buvo pasiekta svarbiausioji vertinamoji baigtis ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje < 50 kopijų/ml 48-ąją savaitę, dalies vartojant DTG + RPV, palyginti su KAR, <i>SWORD-1</i> tyrime skirtumas buvo -0,6 (95 % PI: -4,3; 3,0), <i>SWORD-2</i> tyrime skirtumas buvo 0,2 (95 % PI: -3,9; 4,2), su iš anksto nustatyta -10 % neblogesnio gydymo būdo riba.</p> <p>N = tiriamųjų kiekvienoje gydymo grupėje skaičius.</p> <p>DAGP = tuo metu taikytas (dabartinis) antiretrovirusinio gydymo planas.</p> <p>DTG + RPV = dolutegraviro vartojimas kartu su rilpivirinu.</p> <p>INI = integrazės inhibitorius. NNATI = nenukleozido atvirkštinės traskriptazės inhibitorius.</p> <p>PI = proteazės inhibitorius.</p>		

Remiantis sujungtais *SWORD-1* ir *SWORD-2* tyrimų duomenimis, kurie buvo gauti vykdant momentinį duomenų surinkimą, 148-ąją savaitę 84 % tiriamųjų, vartojusių dolutegravirą kartu su rilpivirinu nuo tyrimo pradžios, ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo mažesnės kaip 50 kopijų/ml. Remiantis tiriamųjų, kurie iš pradžių tęsė DAGP ir kurių gydymas 52-ąją savaitę buvo pakeistas į dolutegraviro vartojimą kartu su rilpivirinu, duomenimis, kurie buvo gauti vykdant momentinį duomenų surinkimą, 148-ąją savaitę 90 % tiriamųjų ŽIV-1 RNR buvo mažesnės kaip 50 kopijų/ml, o tai yra panašus atsako dažnis (89 %) į tą, kuris 100-ąją savaitę (panaši ekspozicijos trukmė) buvo nustatytas tiriamiesiems, kurie nuo tyrimo pradžios vartojo dolutegravirą kartu su rilpivirinu.

Poveikis kaulams

Remiantis *DEXA* tyrimo dalies duomenimis, tiriamųjų, kurių gydymas buvo pakeistas į dolutegraviro vartojimą kartu su rilpivirinu, vidutinis kaulų mineralų tankis (KMT) 48-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, padidėjo (bendras klubo rodmuo 1,34 %, juosmens stuburo dalies rodmuo 1,46 %), palyginti su tais, kurie ir toliau buvo gydomi pagal antiretrovirusinio gydymo planą, kurio sudėtyje yra TDF (bendras klubo rodmuo 0,05 %, juosmens stuburo dalies rodmuo 0,15 %). Koks nors palankus poveikis lūžių dažniui netirtas.

Nėštumas

Dolutegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu nėštumo metu veiksmingumo ir saugumo duomenų nėra. Rilpivirino vartojimas kartu gydant pagal pagrindinį gydymo planą buvo įvertintas klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 19 nėščių moterų, metu antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais ir po gimdymo. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad bendra rilpivirino, vartojamo kaip antiretrovirusinio gydymo plano dalis, ekspozicija (*AUC*) nėštumo metu buvo maždaug 30 % mažesnė, palyginti su ekspozicija po gimdymo (6-12 savaičių). Iš 12 tyrimų baigusių tiriamųjų, 10 tiriamųjų viremija tyrimo pabaigoje

buvo nuslopinta. Kitų 2 tiriamųjų viremijos padidėjimas buvo stebėtas po gimdymo ir 1 tiriamosios dėl įtariamo neoptimalaus nurodymų laikymosi. Nebuvo nustatyta nei vieno motinos virusų perdavimo vaikui atvejo iš visų 10 kūdikių, kuriuos pagimdė tyrimą baigusios motinos, kurių ŽIV būklės duomenys yra žinomi. Naujų saugumo problemų, palyginti su žinomais rilpivirino saugumo ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiesiems duomenimis, nenustatyta.

Remiantis ribotais duomenimis, gautais mažam skaičiui moterų vartojant 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą, kartu gydant pagal pagrindinį gydymo planą, bendroji dolutegraviro ekspozicija (AUC) antrąjį nėštumo trimestrą buvo 37 % mažesnė, o trečiąjį nėštumo trimestrą – 29 % mažesnė, palyginus su rodmenimis po gimdymo (6-12 savaitėmis). Iš 29 tyrimą baigusių tiriamųjų, 27 viremija tyrimo pabaigoje buvo nuslopinta. Nebuvo nustatyta, kad kuri nors motina perduotų virusą kūdikiui. Nors buvo patvirtinta, kad 24 kūdikiai yra neužkrėsti, 5 atvejai buvo neaiškūs dėl nebaigto testavimo (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ŽIV infekcijos gydymo Juluca tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Įrodytas Juluca biologinis ekvivalentiškumas 50 mg dolutegraviro tabletės ir 25 mg rilpivirino tabletės vartojimui kartu su maistu.

Dolutegraviro farmakokinetika sveikų ir ŽIV užsikrėtusių asmenų organizme yra panaši. Dolutegraviro FK kintamumas skirtingų asmenų organizme yra mažas arba vidutinis. Remiantis I fazės tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, visų tyrimų metu skirtingų tiriamųjų AUC ir C_{max} $CVb\%$ kitimo sritis buvo nuo ~20 % iki 40 %, o C_{τ} nuo 30 % iki 65 %. Dolutegraviro FK kintamumas skirtingų asmenų organizme buvo didesnis tiriant ŽIV užsikrėtusius nei sveikus tiriamuosius. Kintamumas vieno asmens organizme ($CVw\%$) yra mažesnis nei kintamumas skirtingų asmenų organizme.

Rilpivirino farmakokinetinės savybės buvo įvertintos sveikų suaugusių tiriamųjų ir antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų organizme. Rilpivirino sisteminė ekspozicija paprastai buvo mažesnė ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų nei sveikų tiriamųjų organizme.

Absorbcija

Išgertas dolutegraviras yra greitai absorbuojamas, tablečių farmacinės formos T_{max} mediana yra 2-3 valandos po dozės išgėrimo. Vartojant vaistinį preparatą per burną, didžiausia rilpivirino koncentracija plazmoje paprastai pasiekama per 4-5 valandas.

Norint, kad rilpivirino absorbcija būtų optimali, Juluca reikia vartoti kartu su maistu (žr. 4.2 skyrių). Juluca vartojant kartu su maistu, dolutegraviro ir rilpivirino absorbcija yra didesnė. Vidutinio riebumo ir riebus maistas padidino dolutegraviro $AUC_{(0-\infty)}$ maždaug 87 % ir C_{max} maždaug 75 %. Kartu su vidutinio riebumo ir riebiu maistu vartojamo rilpivirino $AUC_{(0-\infty)}$ padidėjo atitinkamai 57 % ir 72 %, o C_{max} – atitinkamai 89 % ir 117 %, palyginti su rodmenimis vartojant nevalgius. Vartojant Juluca nevalgius arba tik išgėrus daug baltymų turinčio maistinio gėrimo, rilpivirino koncentracijos plazmoje sumažėjo, o tai gali mažinti Juluca gydomąjį poveikį.

Absoliutusias dolutegraviro ar rilpivirino biologinis prieinamumas nenustatyti.

Pasiskirstymas

Tyrimų *in vitro* duomenimis, daug (> 99 %) dolutegraviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, tariamasis pasiskirstymo tūris ŽIV užsikėtusių pacientų organizme yra nuo 17 l iki 20 l. Dolutegraviro prisijungimas prie plazmos baltymų nepriklauso nuo dolutegraviro koncentracijos. Bendros visų radioaktyvių su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo nuo 0,441 iki 0,535, o tai rodo minimalų radioaktyvių medžiagų ryšį su kraujo ląstelėmis. Kaip parodė tiriamųjų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, duomenys, laisvo dolutegraviro frakcija plazmoje didėjo, esant mažoms albumino koncentracijoms plazmoje (< 35 g/l).

Dolutegraviras patenka į smegenų skystį. Remiantis 13 pirmiau neįgydytų tiriamųjų, gydytų pagal pastovų gydymo planą, pagal kurį dolutegraviras buvo vartojamas kartu su abakaviru/lamivudinu, duomenimis, smegenų skystyje buvo išmatuotos vidutiniškai 18 ng/ml dolutegraviro koncentracijos (panašios į laisvosios frakcijos koncentracijas plazmoje ir didesnės už IC_{50}).

Dolutegraviras patenka į moterų ir vyrų lytinių organų takus. AUC gimdos kaklelio kanale, gimdos kaklelio audinyje ir makšties audiniuose sudarė 6-10 % ekspozicijos plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis. AUC spermoje sudarė 7 %, o tiesiosios žarnos audiniuose 17 % ekspozicijos plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis.

Maždaug 99,7 % rilpivirino prisijungia prie plazmos baltymų *in vitro*, daugiausia prie albuminų. Rilpivirino pasiskirstymas kitose nei plazma terpėse (pvz., smegenų skystyje, lytinių takų sekretuose) žmogaus organizme netirtas.

Biotransformacija

Dolutegraviras pirmiausiai biotransformuojamas gliukuronizacijos būdu, veikiant UGT1A1 ir mažiau veikiant CYP3A. Pagrindinė plazmoje cirkuliuojanti medžiaga yra dolutegraviras. Per inkstus eliminuojamas mažas nepakitusios veikliosios medžiagos kiekis (< 1 % dozės). Penkiasdešimt trys procentai visos išgertos dozės šalinama nepakitusios medžiagos pavidalu su išmatomis. Nežinoma, ar visas šis kiekis ar tik jo dalis pašalinama dėl neabsorbuotos veikliosios medžiagos arba konjugatų su gliukuronidais, kurie vėl gali suirti suformuodami pirminę medžiagą žarnų spindyje, ekskrecijos su tulžimi. Trisdešimt du procentai visos išgertos dozės šalinama su šlapimu, daugiausia dolutegraviro gliukuronidų (18,9 % visos dozės), N-dealkilinto metabolito (3,6 % visos dozės) ir benzilo anglies oksidacijos būdu susiformavusio metabolito (3,0 % visos dozės) pavidalu.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad rilpivirinas yra biotransformuojamas pirmiausiai oksidacijos, veikiant CYP3A sistemos fermentams, būdu.

Vaistinių preparatų sąveika

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, nustatyta, kad dolutegraviras tiesiogiai neslopino arba silpnai slopino ($IC_{50} > 50 \mu M$) citochromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A fermentus, uridindifosfatgliukuronoziltransferazę (UGT)1A1 ar UGT2B7 arba pernašos baltymus P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ar MRP4. Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Remiantis šiais duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra pagrindinių fermentų arba pernašos baltymų substratai, farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nėra žmogaus OATP 1B1, OATP 1B3 ar OCT 1 substratas.

Eliminacija

Galutinis dolutegraviro pusinis periodas yra ~14 valandų. Remiantis populiacijos duomenų analize, išgerto dolutegraviro tariamasis klirensas iš ŽIV užsikrėtusių pacientų organizmo (CL/F) yra maždaug 1 l/val.

Galutinės rilpivirino eliminacijos pusinis periodas yra maždaug 45 valandos. Išgėrus vienkartinę ^{14}C -rilpivirino dozę, išmatose ir šlapime galima aptikti atitinkamai vidutiniškai 85 % ir 6,1 % radioaktyvios medžiagos. Nepakitęs rilpivirino dalis išmatose sudaro vidutiniškai 25 % suvartotos dozės. Šlapime buvo aptikti tik nepakitęs rilpivirino pėdsakai (< 1 % dozės).

Ypatingų populiacijų pacientai

Vaikų populiacija

Nei Juluca, nei dolutegraviro derinio su rilpivirinu kaip vieno preparato tyrimų su vaikais neatlikta. Dozės rekomendacijų pateikti negalima, nes nepakanka duomenų (žr. 4.2 skyrių).

Dolutegraviro farmakokinetikos 10 antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais gydytų ŽIV-1 užsikrėtusių paauglių (nuo 12 iki < 18 metų, kurių kūno masė yra 40 kg ar didesnė) organizme duomenys rodo, kad vartojant 50 mg dolutegraviro dozę per burną vieną kartą per parą, ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, vartojusių 50 mg dolutegraviro dozę per burną vieną kartą per parą. Buvo įvertinta farmakokinetika 11 vaikų nuo 6 iki 12 metų organizme ir nustatyta, kad dolutegraviro ekspozicija 25 mg dozę vieną kartą per parą vartojusių pacientų, kurių kūno masė ne mažesnė kaip 20 kg, organizme ir 35 mg dozę vieną kartą per parą vartojusių pacientų, kurių kūno masė ne mažesnė kaip 30 kg, organizme buvo panaši į ekspoziciją suaugusiųjų organizme.

Rilpivirino farmakokinetikos 36 antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių paauglių (nuo 12 iki < 18 metų) organizme duomenys rodo, kad vartojant 25 mg rilpivirino dozę vieną kartą per parą, ekspozicija buvo panaši į rodiklius pirmiau negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų, vartojančių 25 mg rilpivirino vieną kartą per parą, organizme. C213 tyrimo duomenimis, kūno masė (nuo 33 iki 93 kg) neturėjo įtakos rilpivirino farmakokinetikai vaikų populiacijos tiriamųjų organizme, panašiai kaip tyrimuose su suaugusiaisiais.

Senyvi žmonės

Farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų duomenys, atskleidė, kad amžius neturi kliniškai reikšmingos įtakos dolutegraviro ar rilpivirino ekspozicijoms. Farmakokinetikos vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų organizme duomenų yra labai mažai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu klirensu per inkstus būdu yra šalinama tik maža dalis dolutegraviro. Buvo atliktas dolutegraviro farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl < 30$ ml/min.), ir atitinkami sveiki kontrolinės grupės tiriamieji. Dolutegraviro ekspozicija tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme buvo maždaug 40 % mažesnė. Tokio sumažėjimo mechanizmas nežinomas. Rilpivirino farmakokinetika pacientų, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme netirta.

Per inkstus eliminuojamas nežymus kiekis rilpivirino. Dozės keisti pacientams, kuriems pasireiškia lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Pacientai, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, dolutegravirą / rilpiviriną vartoti turi atsargiai, nes gali padidėti rilpivirino koncentracijos plazmoje dėl antrinių vaisto absorbcijos, pasiskirstymo ir (arba) biotransformacijos pokyčių sutrikus inkstų funkcijai. Pacientai, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, dolutegravirą / rilpiviriną vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriumi gali tik tada, kai nauda persveria riziką. Dolutegraviro / rilpivirino tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės,

neatlikta. Daug dolutegraviro ir rilpivirino prisijungia prie plazmos baltymų, todėl nesitikima, kad reikšmingas jų kiekis pasišalintų hemodializės ar peritoninės dializės metu (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ir dolutegraviras, ir rilpivirinas pirmiausiai yra biotransformuojami ir eliminuojami per kepenis. Aštuoni tiriamieji, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), ir 8 atitinkami sveiki suaugę kontrolinės grupės tiriamieji išgėrė vienkartinę 50 mg dolutegraviro dozę. Bendroji dolutegraviro koncentracija plazmoje buvo panaši, bet laisvos dolutegraviro frakcijos ekspozicija tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo nuo 1,5 iki 2 kartų didesnė, palyginti su sveikų suaugusių kontrolinės grupės tiriamųjų.

Remiantis rilpivirino tyrimų, kurių metu buvo palyginti duomenys 8 pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), ir duomenys atitinkamų kontrolinės grupės tiriamųjų organizmuose, bei duomenys 8 pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir atitinkamų kontrolinės grupės tiriamųjų organizmuose, duomenimis, kartotinių rilpivirino dozių ekspozicija pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo 47 % didesnė, o pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme – 5 % didesnė. Vis dėlto negalima atmesti, kad farmakologiškai aktyvaus, prie baltymų neprisijungusio rilpivirino ekspozicijos reikšmingai padidėja pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme.

Manoma, kad dozės keisti pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*), nereikia. Pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dolutegravirą / rilpiviriną vartoti reikia atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*) poveikis dolutegraviro ar rilpivirino farmakokinetikai netirtas, todėl dolutegraviro / rilpivirino vartoti tokiems pacientams nerekomenduojama.

Lytis

Atskirų veikliųjų medžiagų tyrimų metu gautų farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė atskleidė, kad lytis neturi kliniškai reikšmingos įtakos dolutegraviro ar rilpivirino farmakokinetikai.

Rasė

Kliniškai reikšmingų dolutegraviro ar rilpivirino farmakokinetikos skirtumų dėl rasės nenustatyta.

Kartu esanti hepatito B ar C infekcija

Farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė atskleidė, kad kartu esanti hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingo poveikio dolutegraviro ar rilpivirino ekspozicijai nedarė. Tiriamieji, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B infekcija arba hepatito C infekcija, kuriems reikėjo antivirusinio HCV gydymo, buvo neįtraukiami į dolutegraviro ir rilpivirino derinio tyrimus.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Dolutegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu nėštumo metu farmakokinetikos duomenų nėra. Remiantis ribotais duomenimis, gautais IMPAACT P1026 tyrimo metu mažam skaičiui moterų antrąjį nėštumo trimestrą vartojant 50 mg dolutegraviro dozę vieną kartą per parą, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo dolutegraviro C_{max} , AUC_{24h} ir C_{24h} rodmenys buvo atitinkamai 26 %, 37 % ir 51 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą C_{max} , AUC_{24h} ir C_{24h} rodmenys buvo atitinkamai 25 %, 29 % ir 34 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo (žr. 4.6 skyrių).

Remiantis moterų, vartojusių 25 mg rilpivirino dozę vieną kartą per parą antrąjį nėštumo trimestrą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo rilpivirino C_{max} , AUC_{24h} ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 21 %, 29 % ir 35 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą C_{max} , AUC_{24h} ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 20 %, 31 % ir 42 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo (žr. 4.6 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių dolutegraviro ir rilpivirino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Nors ilgalaikių dolutegraviro tyrimų su gyvūnais metu kancerogeninio poveikio nebuvo, vartojant rilpiviriną, padaugėjo pelių kepenų ląstelių navikų (toks poveikis gali būti specifinis rūšiai).

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Remiantis toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais duomenimis, dolutegraviras prasiskverbia per placentą.

Dolutegraviro dozės, kuri atsižvelgiant į *AUC*, buvo 33 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją 50 mg klinikinę dozę vartojančio žmogaus organizme, neveikė žiurkių patelių ar patinų vislumo.

Žiurkėms gestacijos laikotarpiu girdomas dolutegraviras nesukėlė toksinio poveikio patelėms, vystymuisi ar teratogeninio poveikio (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija buvo 38 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją 50 mg dozę vartojančio žmogaus organizme).

Triušiams gestacijos laikotarpiu girdomas dolutegraviras nesukėlė toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio nepastebėta (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija buvo 0,56 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją 50 mg dozę vartojančio žmogaus organizme).

Rilpivirino tyrimai su žiurkėmis ir triušiais neparodė teratogeninio poveikio ir reikšmingo toksinio poveikio embrionui ar vaisiui arba poveikio reprodukcinei funkcijai esant 15–70 kartų didesnėms ekspozicijoms už ekspoziciją žmogaus, vartojančio rekomenduojamą 25 mg dozę vieną kartą per parą, organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis (E421)
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas (K29/32)
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Natrio stearilfumaratas
Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas (K30)
Polisorbatas 20
Silikatinta mikrokristalinė celiuliozė

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis, iš dalies hidrolizuotas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltos spalvos DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu su polietilenu padengtu indukciniu termoizoliaciniu sluoksniu. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių ir sausiklis.

Sudėtinėje pakuotėje yra 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje 30 tablečių pakuotėje yra sausiklis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. gegužės 16 d.

Perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (TIK ATSKIRA PAKUOTĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Juluca 50 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / rilpivirinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir rilpivirino hidroklorido kiekis, kuris atitinka 25 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1282/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

juluca

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (TIK SUDĖTINĖ PAKUOTĖ SU MĖLYNU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Juluca 50 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / rilpivirinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir rilpivirino hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 25 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30) tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1282/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

juluca

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĒLYNO LANGELIO – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Juluca 50 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / rilpivirinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir rilpivirino hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 25 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, kurios negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1282/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

juluca

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Juluca 50 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / rilpivirinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir rilpivirino hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 25 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Juluca 50 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės dolutegraviras / rilpivirinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Juluca ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Juluca
3. Kaip vartoti Juluca
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Juluca
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Juluca ir kam jis vartojamas

Juluca yra vaistas, kurio sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) sukeltai infekcijai gydyti: dolutegraviras ir rilpivirinas. Dolutegraviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *integrazės inhibitoriais (INI)*, grupei, o rilpivirinas priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *nenukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI)*, grupei.

Juluca vartojamas ŽIV infekcijai gydyti 18 metų ir vyresniems suaugusiems, kurie vartoja kitus antiretrovirusinius vaistus ir kuriems ŽIV-1 infekcija yra kontroliuojama ne trumpiau kaip 6 mėnesius. Juluca galima vartoti vietoj kitų šiuo metu vartojamų antiretrovirusinių vaistų.

Juluca padeda išlaikyti mažą virusų koncentraciją organizme. Tai padeda palaikyti CD4 ląstelių kiekį organizme. CD4 ląstelės yra tam tikros rūšies baltosios kraujo ląstelės, kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Juluca

Juluca vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija dolutegravirui ar rilpivirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Juluca vartoti draudžiama, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, nes jie gali keisti Juluca poveikį:

- fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu, kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti);
- karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas (vaistai, kurie vartojami epilepsijai gydyti arba priepuolių profilaktikai);
- rifampicinas, rifapentinas (vaistai, kuriais gydomos kai kurios bakterijų sukeltos infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė);
- omeprazolas, ezomeprazolas, lansoprazolas, pantoprazolas, rabeprazolas (vaistai, kurie skiriami skrandžio opų, rėmens ir rūgščių reflukso ligos profilaktikai ir gydymui);
- deksametazonas (kortikosteroidas, vartojamas įvairioms būklėms, pavyzdžiui, uždegimui ir alerginėms reakcijoms, gydyti) per burną arba injekcijomis, išskyrus gydymą vienkartinė doze;

- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai (augaliniai preparatai, vartojami depresijai gydyti).

Jeigu vartojate kurį nors iš pirmiau išvardytų vaistų, pasitarkite su gydytoju apie kitokias gydymo galimybes.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Alerginės reakcijos

Juluca sudėtyje yra dolutegraviro. Dolutegraviras gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija. Jums reikia žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Juluca.

→ **Perskaitykite informaciją**, esančią šiame pakuotės lapelyje 4 skyriuje skyrelyje „Alerginės reakcijos“.

Kepenų sutrikimai, įskaitant hepatitą B ir (arba) C

Pasakykite savo gydytojui, jeigu sergate arba sirgote **kepenų liga**, įskaitant hepatitą B ir (arba) C. Jūsų gydytojas turės įvertinti Jūsų kepenų ligos sunkumą prieš nusprenddamas, ar galite vartoti šį vaistą.

Atkreipkite dėmesį, ar neatsiranda svarbių simptomų

Kai kuriems vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms gali pasireikšti kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Tokios būklės yra:

- infekcinių ligų ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Juluca.

→ **Perskaitykite informaciją, esančią šiame pakuotės lapelyje 4 skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis“.**

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas nevartojamas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes vartojimas tokiems pacientams yra neištirtas.

Kiti vaistai ir Juluca

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Juluca negalima vartoti kartu su kai kuriais vaistais (žr. 2 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Juluca vartoti negalima“).

Kai kurie vaistai gali keisti Juluca poveikį arba didinti šalutinio poveikio atsiradimo galimybę. Be to, Juluca gali keisti kitų vaistų poveikį.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate kurį nors vaistą, *įrašytą toliau nurodytame sąraše*:

- metforminas (**diabetui** gydyti);
- vaistai, kurie gali sukelti gyvybei pavojingą širdies ritmo sutrikimą (*Torsade de Pointes*). Kadangi yra daug vaistų, kurie gali sukelti šį sutrikimą, todėl jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką;
- vaistai, kurie vadinami **antacidiniais preparatais**, kuriais gydomas **virškinimo sutrikimas ir rėmuo**. **Antacidinių preparatų negalima gerti**, likus mažiau kaip 6 valandoms iki Juluca vartojimo arba 4 valandas po Juluca išgėrimo (taip pat žr. 3 skyriuje skyrelį „Kaip vartoti Juluca“);
- **kalcio papildus, geležies papildus ir multivitaminus** reikia išgerti tuo pačiu laiku kaip ir Juluca kartu su maistu. Jeigu nėra galimybės išgerti šių papildų tuo pačiu laiku kaip ir Juluca, **kalcio papildų, geležies papildų ar multivitaminų negalima gerti**, likus mažiau kaip

6 valandoms iki Juluca vartojimo arba 4 valandas po Juluca išgėrimo (taip pat žr. 3 skyriuje skyrelį „Kaip vartoti Juluca“);

- vaistai, kurie vadinami **H₂ receptorių antagonistais** (pvz.: cimetidinas, famotidinas, nizatidinas, ranitidinas) ir vartojami gydyti skrandžio ar **žarnų opas** arba **rūgščių reflukso sukeltam rėmeniui palengvinti**. Šių vaistų negalima vartoti, likus mažiau kaip 12 valandų iki Juluca vartojimo arba 4 valandas po Juluca išgėrimo (taip pat žr. 3 skyriuje skyrelį „Kaip vartoti Juluca“);
- bet kurie vaistai **ŽIV infekcijai** gydyti;
- rifabutinas, kuriuo gydoma tuberkuliozė (TB) ir kitos **bakterijų sukeltos infekcinės ligos**. Jeigu vartojate rifabutiną, Jūsų gydytojui gali tekti skirti Jums papildomą rilpivirino dozę ŽIV infekcijai gydyti (žr. 3 skyriuje skyrelį „Kaip vartoti Juluca“);
- artemeteris / lumefantrinas, kurie padeda apsisaugoti nuo užsikrėtimo **maliarija**;
- klaritromicinas ir eritromicinas (**bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti);
- metadonas (vartojamas priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- dabigatrano eteksilatas (vartojamas **kraujo krešulių formavimuisi** gydyti ir jų profilaktikai).

→ **Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui**, jeigu tinka kuri nors iš pirmiau nurodytų aplinkybių. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikės papildomų patikrinimų.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti:

→ **Juluca vartoti nerekomenduojama. Pasitarkite su savo gydytoju.**

Juluca vartojimas pastojimo metu arba per pirmąsias šešias nėštumo savaites taip pat gali didinti tam tikrų apsigimimų, kurie vadinami nervinio vamzdelio pažaida, pavyzdžiui, *spina bifida* (nugaros smegenų formavimosi pažaida) riziką.

Jeigu vartodama Juluca Jūs galite pastoti:

→ **pasitarkite su savo gydytoju** ir aptarkite, ar reikia kontracepcijos, pavyzdžiui: ar reikia naudoti prezervatyvus arba vartoti kontraceptines tabletes.

Jeigu pastojote arba planuojate pastoti, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas peržiūrės Jūsų gydymą. Juluca vartojimo nutraukti nepasitarus su savo gydytoju negalima, nes tai gali pakenkti Jums ir Jūsų dar negimusiam vaikui.

Žindymo laikotarpis

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Mažas kiekis Juluca sudėtyje esančios medžiagos, dolutegraviro, gali išsiskirti į motinos pieną. Nežinoma, ar kita medžiaga, rilpivirinas, išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Juluca gali sukelti galvos svaigimą, nuovargį ar mieguistumą arba kitą šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.

→ Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, nebent esate įsitikinę, kad tokio poveikio nėra.

Juluca sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Juluca

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama Juluca dozė yra **viena tabletė vieną kartą per parą**. Juluca **reikia vartoti kartu su maistu**. Valgymas yra svarbus, norint užtikrinti reikiamą vaisto kiekį Jūsų organizme. Maitinamasis gėrimas, kuriame gausu baltymų, neatstoja maisto.
- Kad būtumėte užtikrinti, jog suvartojote visą dozę, tabletės negalima kramtyti, sutraiškyti ar padalyti.

Rifabutinas

Rifabutinas yra vaistas, kuriuo gydomos kai kurios bakterijų sukeltos infekcinės ligos, galintis mažinti Juluca kiekį organizme ir jo veiksmingumą.

Jeigu vartojate rifabutiną, gydytojui gali tekti skirti Jums papildomą rilpivirino dozę. Rilpivirino tabletę reikia išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Juluca.

→ Pasitarkite su savo gydytoju dėl rifabutino vartojimo kartu su Juluca.

Antacidiniai preparatai

Antacidiniai preparatai, kurie vartojami virškinimo sutrikimui ir rėmeniui gydyti, gali sutrikdyti Juluca absorbciją ir mažinti veiksmingumą.

Negalima gerti antacidinių preparatų, likus mažiau kaip 6 valandoms iki Juluca vartojimo arba 4 valandas po Juluca išgėrimo.

→ Pasitarkite su savo gydytoju dėl rūgštingumą mažinančių vaistų vartojimo kartu su Juluca.

Kalcio papildai, geležies papildai ar multivitaminai

Kalcio papildai, geležies papildai ar multivitaminai gali sutrikdyti Juluca absorbciją ir mažinti veiksmingumą.

Kalcio papildus, geležies papildus ar multivitaminus reikia išgerti tuo pačiu laiku kaip ir Juluca. Juluca reikia vartoti kartu su maistu.

Jeigu nėra galimybės šiuos papildus išgerti tuo pačiu laiku kaip ir Juluca, kalcio papildų, geležies papildų ar multivitaminų negalima gerti, likus mažiau kaip 6 valandoms iki Juluca vartojimo arba 4 valandas po Juluca išgėrimo.

→ Pasitarkite su savo gydytoju dėl kalcio papildų, geležies papildų ar multivitaminų vartojimo kartu su Juluca.

H₂ receptorių blokatoriai (pvz.: cimetidinas, famotidinas, nizatidinas, ranitidinas)

H₂ receptorių blokatoriai gali sutrikdyti Juluca absorbciją ir mažinti veiksmingumą.

Negalima gerti šių vaistų, likus mažiau kaip 12 valandų iki Juluca vartojimo arba 4 valandas po Juluca išgėrimo.

→ Pasitarkite su savo gydytoju dėl šių vaistų vartojimo kartu su Juluca.

Ką daryti pavartojus per didelę Juluca dozę

Jeigu išgėrėte per daug Juluca tablečių, **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką**.

Jeigu įmanoma, parodykite jiems Juluca pakuotę.

Pamiršus pavartoti Juluca

Jeigu tai pastebėjote per 12 valandų po to laiko, kuriuo įprastai turėjote gerti Juluca, turite kiek galima greičiau išgerti tabletę. Juluca tabletę reikia išgerti kartu su maistu. Tada kitą dozę reikia gerti įprastu laiku. Jeigu pamirštąją dozę pastebėjote praėjus daugiau kaip 12 valandų, šią dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku.

→ **Negalima vartoti dvigubos dozės**, norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu vemiame praėjus mažiau kaip 4 valandoms po Juluca išgėrimo, reikia išgerti dar vieną tabletę kartu su maistu. Jeigu vemiame praėjus daugiau kaip 4 valandoms po Juluca išgėrimo, dar vienos tabletės gerti nereikia tol, kol neateis kitos dozės vartojimo laikas pagal įprastą gydymo planą.

Nenutraukite Juluca vartojimo, jeigu taip elgtis nenurodė Jūsų gydytojas

Šį vaistą vartokite tol, kol rekomenduoja gydytojas. Nenutraukite vartojimo, kol taip elgtis nenurodys Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. **Labai svarbu, kad apie bet kokius Jūsų sveikatos pokyčius pasakytumėte savo gydytojui.**

Alerginės reakcijos

Juluca sudėtyje yra dolutegraviro. Dolutegraviras gali sukelti alerginę reakciją, kuri vadinama *padidėjusio jautrumo reakcija*. Tokia reakcija dolutegravirą vartojantiems žmonėms pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Jeigu atsirado toliau išvardytų simptomų:

- odos bėrimas;
- didelė kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ir burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- raumenų ar sąnarių skausmai,
→ **iš karto pasirodykite gydytojui.** Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti kepenų, inkstų ar kraujo tyrimus ir nurodyti Jums nutraukti Juluca vartojimą.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**

- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- viduriavimas;
- šleikštulys (*pykinimas*);
- negalėjimas užmigti (*nemiga*).

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai, yra:

- kepenų fermentų (aminotransferazių) suaktyvėjimas;
- cholesterolio koncentracijos padidėjimas;
- kasos amilazės (virškinimo fermentas) suaktyvėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**

- apetito praradimas;
- bėrimas;
- niežėjimas (*niežulys*);
- negalavimas (*vėmimas*);
- pilvo (*skrandžio*) skausmas ar diskomfortas;
- kūno masės padidėjimas;
- vidurių pūtimas (*dujų kaupimasis virškinimo trakte*);
- mieguistumas;
- miego sutrikimai;
- nenormalūs sapnai;
- energijos stoka (*nuovargis*);
- depresija (gilus liūdesys ir nusivylimas savimi);
- prislėgta nuotaika;
- nerimas;
- burnos džiūvimas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai, yra:

- raumenų gaminamų fermentų (kreatinfosfokinazės) suaktyvėjimas;
- trombocitų, kurie dalyvauja kraujo krešėjime, kiekio sumažėjimas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- hemoglobino koncentracijos sumažėjimas;
- trigliceridų (riebalų rūšis) koncentracijos padidėjimas;
- lipazės (fermentas, kuris dalyvauja riebalų skaidyme) suaktyvėjimas;
- bilirubino (kepenų funkcijos tyrimo rodmuo) koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**

- alerginė (*padidėjusio jautrumo*) reakcija (žr. šiame skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Alerginės reakcijos“);
- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys (ypač pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai);
- panikos priepuolis;
- sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų**

- kepenų funkcijos nepakankamumas (jo požymiai gali būti odos ir akių baltymų pageltimas ir neįprastai tamsios spalvos šlapimas).
- savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai).

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei turite kokių nors psichinės sveikatos sutrikimų (taip pat žr. anksčiau nurodytus kitus psichinės sveikatos sutrikimus).

Dažnis nežinomas

Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- uždegimo ar infekcijos požymiai ar simptomai, pavyzdžiui: karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas (*imuniteto reaktyvacijos sindromas*).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Žmonėms, kurie vartoja vaistų derinius ŽIV gydyti, gali pasireikšti ir kitas šalutinis poveikis.

Infekcijos ir uždegimo simptomai

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema nusilpsta ir padidėja tikimybė sirgti sunkiomis infekcinėmis ligomis (*sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis [oportunistinėmis] infekcinėmis ligomis*). Gali atsirasti infekcijos simptomų, kuriuos sukelia suaktyvėjusios seniai organizme buvusios slaptos infekcijos, organizmui vėl pradėjus su jomis kovoti. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra **karščiavimas** kartu su kai kuriais iš toliau nurodytų simptomų:

- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais, sustiprėjus imuninei sistemai, ji gali pradėti kovoti su sveikais organizmo audiniais (*autoimuninis sutrikimas*). Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Simptomai gali būti:

- dažnas ir neritmiškas širdies plakimas (palpitacijos) ar drebulys;
- hiperaktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas);
- silpnumas, iš pradžių atsirandantis plaštakose ar pėdose ir išplintantis visame kūne.

Jeigu Jums pasireiškė kokie nors infekcinės ligos simptomai arba pastebėjote kuriuos nors pirmiau nurodytus simptomus:

→ **nedelsdami pasakykite savo gydytojui**. Be savo gydytojo nurodymo negerkite jokių kitų vaistų infekcinei ligai gydyti.

Sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai

Kai kuriems vaistų deriniais nuo ŽIV gydomiems žmonėms pasireiškia būklė, vadinama *kaulų nekroze*. Esant šiai būklei, suyra dalis kaulinio audinio, nes sumažėja kaulo aprūpinimas krauju. Ši būklė žmonėms gali atsirasti greičiau:

- jeigu jie vaistų deriniais gydomi ilgą laiką;
- jeigu jie kartu vartoja vaistų, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu jie geria alkoholio;
- jeigu jų imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu jie turi antsvorio.

Kaulų nekrozės požymiai yra:

- sąnarių sąstingis;
- sąnarių maudimas ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- sunkumas judėti.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:

→ **apie tai pasakykite savo gydytojui**.

Poveikis kūno masei, lipidų ir gliukozės koncentracijoms kraujyje

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos ir gyvenimo būdo pagerėjimu, o kartais – su pačiais vaistais ŽIV gydyti. Gydytojas ištirs dėl šių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Juluca

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Sausiklio išimti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Juluca sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra dolutegraviras ir rilpivirinas. Kiekvienoje tabletėje yra dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir rilpivirino hidroklorido kiekis, kuris atitinka 25 mg rilpivirino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas (K29/32), karboksimetilkrakmolo natrio druska, natrio stearilfumaratas, laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas (K30), polisorbato 20, silikatinta mikrokristalinė celiuliozė, iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172). Žr. skyrelius „Juluca vartoti draudžiama“ ir „Juluca sudėtyje yra laktozės“, esančius 2 skyriuje.
- Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Juluca išvaizda ir kiekis pakuotėje

Juluca plėvele dengtos tabletės yra rausvos, ovalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje yra įspaudas „SV J3T“.

Tiekiami plėvele dengtų tablečių buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Viename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių ir sausiklis, sugeriantis drėgmę. Atidarę buteliuką, sausiklį laikykite buteliuke, jo išimti negalima.

Taip pat yra tiekiamos sudėtinės pakuotės, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Jungtinė Karalystė (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.