

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Juluca 50 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*), un rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna (*rilpivirinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 52 mg laktozes (kā monohidrātu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Rozā, ovālas, abpusēji izliektas tabletes, aptuveni 14 x 7 mm, ar iespaidumu 'SV J3T' vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juluca indicēts tādu ar 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusu (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV-1) inficētu pieaugušo ārstēšanai, kuriem ir virusoloģisks nomākums (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml), lietojot stabilu pretretrovīrusu līdzekļu shēmu vismaz sešus mēnešus, bez virusoloģiski neveiksmīgas terapijas anamnēzē un bez zināmas vai iespējamās rezistences pret kādu nenukleoziādu reversās transkriptāzes inhibitoru vai integrāzes inhibitoru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Dolutegravīru/rilpivirīnu drīkst ordinēt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Juluca ieteicamā deva ir viena tablete vienu reizi dienā. Tablete jālieto maltītes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gadījumos, kad indicēta vienas aktīvās vielas lietošanas pārtraukšana vai devas korekcija, pieejami atsevišķi dolutegravīra un rilpivirīna preparāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādos gadījumos ārstam jālasa šo zāļu apraksti.

Izlaistas devas

Ja pacients izlaiž Juluca devas lietošanu un nākamās devas lietošana turpmāko 12 stundu laikā nav paredzēta, pacientam izlaistā deva jālieto kopā ar maltīti, tiklīdz iespējams. Ja nākamā deva lietojama turpmāko 12 stundu laikā, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu, bet viņam jāatsāk zāļu lietošana pēc ierastās shēmas.

Ja 4 stundu laikā pēc dolutegravīra/rilpivirīna lietošanas pacientam rodas vemšana, maltītes laikā jāieņem vēl viena dolutegravīra/rilpivirīna tablete. Ja vemšana rodas vairāk nekā 4 stundas pēc

dolutedravīra/rilpivirīna lietošanas, pacientam nav jālieto vēl viena Juluca deva līdz nākamajai regulāri iepļānotajai devai.

Gados vecāki cilvēki

Pieejamie dati par Juluca lietošanu pacientiem, kuru vecums ir 65 vai vairāk gadi, ir ierobežoti. Nav pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem būtu vajadzīga citāda deva nekā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā dolutedravīrs/rilpivirīns jālieto piesardzīgi, jo nieru darbības traucējumu dēļ var palielināties rilpivirīna koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Datu par personām, kuras saņem dialīzi, nav, tomēr nav paredzams, ka hemodialīze vai peritoneāla dialīze varētu ietekmēt dolutedravīra vai rilpivirīna iedarbības intensitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) deva nav jāpielāgo. Dolutedravīrs/rilpivirīns uzmanīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) nav pieejami, tāpēc dolutedravīrs/rilpivirīns šiem pacientiem nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Juluca drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Perorāla lietošana.

Juluca jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā maltītes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Apvalkoto tableti ieteicams norīt veselu, uzdzerot ūdeni, un to nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Nedrīkst lietot vienlaicīgi ar turpmāk minētajām zālēm:

- fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns),
- karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns,
- rifampicīns, rifapentīns,
- protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols, esomeprazols, lansoprazols, pantoprazols, rabeprazols,
- sistēmiskas iedarbības deksametazons, izņemot vienas devas terapiju,
- divšķautņņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar dolutedravīru ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, un tām bija raksturīgi izsitumi, sistēmiskas atrades un — dažkārt — orgānu disfunkcija, ieskaitot smagas aknu reakcijas. Ja rodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā (bet ne tikai) smagi izsitumi vai izsitumi, ko pavada paaugstināts aknu enzīmu līmenis, drudzis, slikta vispārējā pašsajūta, nogurums,

muskuļu vai locītavu sāpes, čulgas, bojājumi mutes dobumā, konjunktivīts, sejas tūska, eozinoflija, angioedēma), dolutegravīra/rilpivirīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Jākontrolē klīniskais stāvoklis, ietverot aknu aminotransferāžu un bilirubīna līmeņa kontroli. Ja ārstēšanu ar dolutegravīru/rilpivirīnu pēc paaugstinātas jutības parādīšanās pārtrauc novēloti, var rasties dzīvībai bīstama alerģiska reakcija.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa, kā arī paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šādas izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni un ķermeņa masu. Lipīdu un glikozes līmeņa kontrole asinīs jāveic saskaņā ar ieviestajām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Kardiovaskulāri traucējumi

Supraterapeutiskās devās (pa 75 mg un 300 mg vienu reizi dienā) rilpivirīna lietošana bija saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Rilpivirīna lietošana ieteiktā devā – pa 25 mg vienu reizi dienā – nav saistīta ar klīniski būtisku ietekmi uz QTc. Vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt *torsade de pointes*, dolutegravīrs/rilpivirīns jālieto, ievērojot piesardzību.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti jāinformē, ka dolutegravīrs/rilpivirīns neizārstē HIV infekciju un ka viņiem joprojām ir iespējama oportūnistisku infekciju un citu HIV infekcijas komplikāciju rašanās. Tādēļ pacientiem jāpaliek stingrā ārstu, kuriem ir pieredze šādu ar HIV saistītu slimību ārstēšanā, uzraudzībā.

Osteonekroze

Lai gan etioloģiju uzskata par multifaktoriālu (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, bifosfonātus, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, palielinātu ķermeņa masas indeksu), ir ziņots par osteonekrozes gadījumiem pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pēc ilgstošas *CART* lietošanas. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai apgrūtinātas kustības, viņiem jāmeklē medicīniska palīdzība.

Pacienti ar B vai C hepatītu

Klīniski dati par pacientiem ar vienlaicīgu B hepatīta infekciju nav pieejami. Ārstam jāņem vērā spēkā esošās HIV ārstēšanas vadlīnijas par HIV infekcijas ārstēšanu pacientiem, kuri vienlaicīgi ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Pieejams neliels datu apjoms par pacientiem ar vienlaicīgu C hepatīta infekciju. Ar dolutegravīru un rilpivirīnu ārstētiem pacientiem, kuriem vienlaicīgi bija C hepatīta infekcija, biežāk nekā tiem, kuriem nebija blakusinfekcijas, novēroti paaugstināti aknu bioķīmiskie raksturlielumi (1. pakāpe). Pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir B un/vai C hepatīta infekcija, ieteicams kontrolēt aknu darbību.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Dolutegravīru/rilpivirīnu nevajadzētu lietot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm HIV infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Juluca nedrīkst lietot vienlaicīgi ar jebkurām citām dolutegravīru vai rilpivirīnu saturošām zālēm, ja vien vienlaicīgi netiek lietots rifabutīns (skatīt 4.5. apakšpunktu).

H₂ receptoru antagonisti

Dolutedravīru/rilpivirīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar H₂ receptoru antagonistiem. Šīs zāles ieteicams lietot 12 stundas pirms vai 4 stundas pēc dolutedravīra/rilpivirīna lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antacīdie līdzekļi

Dolutedravīru/rilpivirīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar antacīdiem līdzekļiem. Šīs zāles ieteicams lietot 6 stundas pirms vai 4 stundas pēc dolutedravīra/rilpivirīna lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uztura bagātinātāji un multivitamīni

Kalciju vai dzelzi saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīnu preparāti jālieto vienlaicīgi ar dolutedravīru/rilpivirīnu maltītes laikā. Ja kalciju vai dzelzi saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus nevar lietot vienlaicīgi ar dolutedravīru/rilpivirīnu, šos uztura bagātinātājus ieteicams lietot 6 stundas pirms vai 4 stundas pēc dolutedravīra/rilpivirīna lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Metformīns Dolutedravīrs paaugstināja metformīna koncentrāciju. Kad tiek sākota vai pārtraukta dolutedravīra/rilpivirīna lietošana vienlaicīgi ar metformīnu, jāapsver metformīna devas pielāgošana, lai saglabātu glikēmijas kontroli (skatīt 4.5. apakšpunktu). Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, tādēļ vienlaicīgas dolutedravīra/rilpivirīna terapijas laikā ir svarīgi uzraudzīt nieru darbību. Šī kombinācija pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (3.a stadija, kreatinīna klīrens [KrKl] 45–59 ml/min) var palielināt laktacidozes risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Stingri jāapsver metformīna devas samazināšana.

Imūnsistēmas aktivitātes atjaunošanās sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy; CART*) uzsākšanas brīdī ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem, un tas var izraisīt nopietnus klīniskus stāvokļus vai simptomu paasinājumu. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc *CART* uzsākšanas. Piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai perēkļveida mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija. Jebkādi iekaisuma simptomi jānovērtē un, ja nepieciešams, jāsāk ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Palīgvielas

Juluca satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Juluca paredzēts lietot kā pilnvērtīgu HIV-1 infekcijas ārstēšanas shēmu, ko nevajadzētu lietot kopā ar kādām citām pretretrovīrusu zālēm HIV infekcijas ārstēšanai. Tāpēc informācija par zāļu mijiedarbību ar citām pretretrovīrusu zālēm netiek sniegta. Juluca sastāvā ir dolutedravīrs un rilpivirīns, tāpēc jebkāda mijiedarbība, kas atklāta ar šīm aktīvajām vielām, attiecas uz Juluca. Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citu zāļu ietekme uz dolutedravīra un rilpivirīna farmakokinētiku

Dolutedravīrs tiek eliminēts galvenokārt ar uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT)1A1 metabolisma starpniecību. Dolutedravīrs ir arī UGT1A3, UGT1A9, citohroma P450 (CYP)3A4, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts. Tādēļ zāles, kas

inducē šos enzīmus, var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā un samazināt tā terapeitisko iedarbību (skatīt 1. tabulu). Dolutegravīra/rilpivirīna un citu zāļu, kas inhibē šos enzīmus, vienlaicīga lietošana var paaugstināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu).

Dolutegravīra uzsūkšanos mazina daži antacīdie līdzekļi (skatīt 1. tabulu).

Rilpivirīnu metabolizē galvenokārt citohroms CYP3A. Tādēļ zāles, kas inducē vai inhibē CYP3A, var ietekmēt rilpivirīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot vienlaicīgi dolutegravīru/rilpivirīnu un zāles, kas inducē CYP3A, var pazemināties rilpivirīna koncentrācija plazmā, tādēļ dolutegravīra/rilpivirīna terapeitiskā iedarbība var samazināties (skatīt 1. tabulu). Dolutegravīra/rilpivirīna lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē CYP3A, var izraisīt rilpivirīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (skatīt 1. tabulu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā dolutegravīra/rilpivirīna lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir atļauta tikai tad, ja ieguvums atsvēr risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi dolutegravīru/rilpivirīnu un zāles, kas palielina kuņģa pH, var pazemināties rilpivirīna koncentrācija plazmā, tādēļ dolutegravīra/rilpivirīna terapeitiskā iedarbība var samazināties.

Dolutegravīra un rilpivirīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Pamatojoties uz *in vivo* un/vai *in vitro* datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir kādu nozīmīgo enzīmu vai transportvielu, piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un P-gp, substrāti (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā).

In vitro dolutegravīrs inhibēja renālo organisko katjonu transportvielu 2 (OCT2) un vairāku zāļu un toksīnu izvades transportvielu 1 (MATE1). *In vivo* pacientiem novēroja kreatinīna klīrensa (sekretorā frakcija atkarīga no OCT2 un MATE-1 transporta) samazinājumu par 10 – 14%. *In vivo* dolutegravīrs var paaugstināt koncentrāciju plazmā zālēm, kuru izvade ir atkarīga no OCT2 un/vai MATE-1 (piemēram, fampridīns [zināms arī kā dalfampridīns], metformīns) (skatīt 1. tabulu un 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

In vitro dolutegravīrs inhibēja renālās saistīšanās transportvielas – organisko anjonu transportvielas (OAT)1 un OAT3. Ņemot vērā ietekmes neesamību uz OAT substrāta tenofovīra farmakokinētiku *in vivo*, OAT1 inhibīcija *in vivo* ir maz ticama. OAT3 inhibīcija *in vivo* nav pētīta. Dolutegravīrs var paaugstināt tādu zāļu, kuru izvade ir atkarīga no OAT3, koncentrāciju plazmā.

Nav paredzams, ka rilpivirīna lietošana pa 25 mg vienu reizi dienā klīniski būtiski ietekmēs CYP enzīmu metabolizētu zāļu kopējo iedarbību.

Rilpivirīns *in vitro* inhibē P-gp (IK₅₀ ir 9,2 μM). Klīniskā pētījumā rilpivirīns nozīmīgi neietekmēja digoksīna farmakokinētiku. Tomēr nevar pilnībā izslēgt, ka rilpivirīns var pastiprināt citu zāļu, ko transportē P-gp un kas ir jutīgākas pret P-gp inhibēšanu zarnās, piemēram, dabīgatrāna eteksilāta, iedarbību.

Rilpivirīns *in vitro* inhibē transportsistēmu MATE-2K ar IK₅₀ < 2,7 nM. Šī atklājuma klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Mijiedarbību tabula

1. tabulā norādīta atsevišķa pierādīta un teorētiska mijiedarbība starp dolutegravīru, rilpivirīnu un vienlaicīgi lietotām zālēm.

(palielinājums apzīmēts ar “↑”, samazinājums – ar “↓”, izmaiņu neesamība – ar “↔”, laukums zem koncentrācijas un laika līknes – ar “AUC”, maksimālā novērotā koncentrācija – ar “C_{max}”, minimālā novērotā koncentrācija – ar “C_{min}”, koncentrācija dozēšanas intervāla beigās – ar “C_τ”).

1. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Pretvīrusu aktīvās vielas		
Tenofovīra disoproksils /Dolutedgravīrs ¹	Dolutedgravīrs ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Deva nav jāpielāgo.
Tenofovīrs ↔		
Tenofovīra disoproksils / Rilpivirīns ^{1,2}	Rilpivirīns AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Tenofovīrs AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%		
Tenofovīra alafenamīds / Dolutedgravīrs	Dolutedgravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.
Tenofovīra alafenamīds / Rilpivirīns ¹	Rilpivirīns ↔	
Lamivudīns/ Dolutedgravīrs	Dolutedgravīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Lamivudīns/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↔ (Nav pētīts)	
Entekavīrs/ Dolutedgravīrs	Dolutedgravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.
Entekavīrs/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↔ (Nav pētīts)	
Daklatasvīrs/ Dolutedgravīrs ¹	Dolutedgravīrs ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Deva nav jāpielāgo.
Daklatasvīrs/Rilpivirīns	Daklatasvīrs ↔ Rilpivirīns ↔	
Simeprevīrs/ Dolutedgravīrs	Dolutedgravīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Simeprevīrs/ Rilpivirīns		

	<p>Rilpivirīns ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25% C_{max} ↔ Simeprevīrs ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10%</p>	
<p>Sofosbuvīrs / Dolutegravīrs¹</p> <p>Sofosbuvīrs / Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvīrs ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21% Sofosbuvīra metabolīts GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔</p>	Deva nav jāpielāgo.
<p>Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs / Dolutegravīrs¹</p> <p>Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs / Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns ↔ AUC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3%</p> <p>Ledipasvīrs ↔ AUC ↑ 2% C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvīrs ↔ AUC ↑ 5% C_{max} ↓ 4%</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%</p>	Deva nav jāpielāgo.
<p>Sofosbuvīrs/ Velpatasvīrs/ Dolutegravīrs¹</p> <p>Sofosbuvīrs/ Velpatasvīrs/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvīrs ↔ AUC ↔ C_{max} ↔</p>	Deva nav jāpielāgo.

	Sofosbuvīra metabolīts GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpatasvīrs ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ribavirīns/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.
Ribavirīns/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↔ (Nav pētīts)	
Citas aktīvās vielas		
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Digoksīns/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.
Digoksīns/ Rilpivirīns ¹	Rilpivirīns ↔ Digoksīns AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	
<i>Prekrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns/ Dolutegravīrs ¹	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Metabolisma induktori var nozīmīgi pazemināt dolutegravīra/rilpivirīna koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskās iedarbības zudumu.
Karbamazepīns/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā (CYP3A enzīmu indukcija).	Dolutegravīra/rilpivirīna lietošana vienlaicīgi ar šiem metabolisma induktoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ Nav pētīts. Paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ – līdzīga kopējās iedarbības samazinājumam karbamazepīna lietošanas gadījumā.	Metabolisma induktori var nozīmīgi pazemināt dolutegravīra/rilpivirīna koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskās iedarbības zudumu.
Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā (CYP3A enzīmu indukcija).	Dolutegravīra/rilpivirīna lietošana vienlaicīgi ar šiem metabolisma induktoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Azola grupas pretsēnīšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.

Ketokonazols/ Rilpivirīns ^{1,2}	<p>Rilpivirīns AUC ↑ 49% C_{min} ↑ 76% C_{max} ↑ 30% (CYP3A enzīmu inhibīcija).</p> <p>Ketokonazols AUC ↓ 24% C_{min} ↓ 66% C_{max} ↔ (CYP3A indukcija lielās rilpivirīna devas dēļ pētījumā).</p>	
<p>Flukonazols Itrakonazols Izavukonazols Posakonazols Vorikonazols/ Dolutegravīrs</p> <p>Flukonazols Itrakonazols Izavukonazols Posakonazols Vorikonazols/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns ↑ Nav pētīts. Var izraisīt rilpivirīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (CYP3A enzīmu inhibīcija).</p>	Deva nav jāpielāgo.
<i>Ārstniecības augu līdzekļi</i>		
<p>Divšķautņu asinszāle/ Dolutegravīrs</p> <p>Divšķautņu asinszāle/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↓ Nav pētīts. Paredzama samazināšanās UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ – līdzīga kopējās iedarbības samazinājumam karbamazepīna lietošanas gadījumā.</p> <p>Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā (CYP3A enzīmu indukcija).</p>	<p>Vienlaicīga lietošana var nozīmīgi pazemināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā. Tas var izraisīt dolutegravīra/rilpivirīna terapeitiskās iedarbības zudumu.</p> <p>Dolutegravīra/rilpivirīna lietošana vienlaicīgi ar divšķautņu asinszāles preparātiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<i>Kālija kanāla bloķētāji</i>		
Fampridīns (pazīstams arī kā dalfampridīns)/Dolutegravīrs	Fampridīns ↑	<p>Vienlaicīga dolutegravīra lietošana var izraisīt krampjus fampridīna paaugstinātās koncentrācijas plazmā dēļ, nomācot OCT2 ; vienlaicīga lietošana nav pētīta.</p> <p>Fampridīna vienlaicīga lietošana ar dolutegravīru/rilpivirīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>

<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
<p>Omeprazols Lansoprazols Rabeprazols Pantoprazols Esomeprazols/ Dolutegravīrs</p> <p>Omeprazols/ Rilpivirīns^{1,2}</p> <p>Lansoprazols Rabeprazols Pantoprazols Esomeprazols/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns AUC ↓ 40% C_{min} ↓ 33% C_{max} ↓ 40% (samazināta uzsūkšanās kuņģa pH paaugstināšanās dēļ).</p> <p>Omeprazols AUC ↓ 14% C_{min} NP C_{max} ↓ 14%</p> <p>Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā (samazināta uzsūkšanās kuņģa pH paaugstināšanās dēļ).</p>	<p>Vienlaicīga lietošana var nozīmīgi pazemināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā. Tas var izraisīt dolutegravīra/rilpivirīna terapeitiskās iedarbības zudumu.</p> <p>Dolutegravīra/rilpivirīna lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<i>H₂ receptoru antagonisti</i>		
<p>Famotidīns Cimetidīns Nizatidīns Ranitidīns/ Dolutegravīrs</p> <p>Famotidīns/ Rilpivirīns^{1,2} 40 mg viena deva, lietota 12 stundas pirms rilpivirīna</p> <p>Famotidīns/ Rilpivirīns^{1,2} 40 mg viena deva, lietota 2 stundas pirms rilpivirīna</p> <p>Famotidīns/ Rilpivirīns^{1,2} 40 mg viena deva, lietota 4 stundas pēc rilpivirīna</p> <p>Cimetidīns Nizatidīns Ranitidīns/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns AUC ↓ 9% C_{min} NP C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirīns AUC ↓ 76% C_{min} NP C_{max} ↓ 85% (samazināta uzsūkšanās kuņģa pH paaugstināšanās dēļ).</p> <p>Rilpivirīns AUC ↑ 13% C_{min} NP C_{max} ↑ 21%</p> <p>Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās</p>	<p>Dolutegravīra/rilpivirīna un H₂ receptoru antagonistu kombinācija jālieto īpaši uzmanīgi. Jālieto tikai tie H₂ receptoru antagonisti, ko var lietot reizi dienā.</p> <p>H₂ receptoru antagonisti un dolutegravīra/rilpivirīna jālieto ar ievērojamu laika atstarpi (vismaz 4 stundas pēc vai 12 stundas pirms Juluca)</p>

	plazmā (samazināta uzsūkšanās kuņģa pH paaugstināšanās dēļ).	
<i>Antacīdie līdzekļi un uztura bagātinātāji</i>		
Antacīdie līdzekļi (piemēram, alumīnija magnija hidroksīds un/vai kalcija karbonāts)/ Dolutedravīrs ¹	Dolutedravīrs ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% (kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	Dolutedravīra/rilpivirīna un antacīdo līdzekļu kombinācija jālieto īpaši uzmanīgi. Antacīdie līdzekļi un dolutedravīrs/rilpivirīns jālieto ar ievērojamu laika atstarpi (vismaz 6 stundas pirms vai 4 stundas pēc Juluca).
Antacīdie līdzekļi (piemēram, alumīnija magnija hidroksīds un/vai kalcija karbonāts)/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā (samazināta uzsūkšanās kuņģa pH paaugstināšanās dēļ).	
Kalcija preparāti/ Dolutedravīrs ¹	Dolutedravīrs ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	Dolutedravīra/rilpivirīna un uztura bagātinātāju kombinācija jālieto īpaši uzmanīgi. Kalcija preparāti, dzelzs preparāti vai multivitamīnu preparāti jālieto vienlaicīgi ar dolutedravīru/rilpivirīnu maltītes laikā.
Dzelzs preparāti/ Dolutedravīrs ¹	Dolutedravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	Ja kalcija preparātus, dzelzs preparātus vai multivitamīnu preparātus nevar lietot vienlaicīgi ar dolutedravīru/rilpivirīnu, tie jālieto ar ievērojamu laika atstarpi no dolutedravīra/rilpivirīna lietošanas (vismaz 6 stundas pirms vai 4 stundas pēc Juluca).
Multivitamīnu preparāti/ Dolutedravīrs ¹	Dolutedravīrs ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Prednizons/ Dolutedravīrs ¹	Dolutedravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Deva nav jāpielāgo.
Prednizons/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↔ (Nav pētīts)	

Deksametazons/ Dolutegravīrs Deksametazons/ Rilpivirīns (sistēmiski, izņemot vienreizējas devas lietošanu)	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts) Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama no devas lieluma atkarīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā (CYP3A enzīmu indukcija).	Vienlaicīga lietošana var nozīmīgi pazemināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā. Tas var izraisīt dolutegravīra/rilpivirīna terapeitiskās iedarbības zudumu. Vienlaicīga dolutegravīra/rilpivirīna un sistēmiska deksametazona lietošana ir kontrindicēta (izņemot vienreizējas devas veidā), skatīt 4.3. apakšpunktu. Jāapsver alternatīvas, īpaši ilgstošai lietošanai.
<i>Pretdiabēta līdzekļi</i>		
Metformīns/ Dolutegravīrs ¹ Metformīns/ Rilpivirīns ¹	Metformīns ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NP C _{max} ↑ 66% Metformīns AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	Jāapsver metformīna devas pielāgošana, kad tiek sākta vai pārtraukta vienlaicīga lietošana ar dolutegravīru/rilpivirīnu, lai saglabātu glikēmijas kontroli. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jāapsver metformīna devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar dolutegravīru, jo paaugstinātās metformīna koncentrācijas dēļ ir palielināts laktacidozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
Rifampicīns/ Dolutegravīrs ¹ Rifampicīns/ Rilpivirīns ^{1,2}	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija) Rilpivirīns AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (CYP3A enzīmu indukcija) Rifampicīns AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔ 25-dezacetilrifampicīns AUC ↓ 9% C _{min} NP C _{max} ↔	Vienlaicīga lietošana var nozīmīgi pazemināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā. Tas var izraisīt dolutegravīra/rilpivirīna terapeitiskās iedarbības zudumu. Vienlaicīga dolutegravīra/rilpivirīna un rifampicīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns/ Dolutegravīrs ¹	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30%	Vienlaicīga lietošana, domājams, izraisīs nozīmīgu rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanos plazmā (CYP3A enzīmu indukcija).

<p>Rifabutinā/ Rilpivirīns¹ 300 mg vienu reizi dienā²</p> <p>300 mg vienu reizi dienā (+ 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā)</p> <p>300 mg vienu reizi dienā (+ 50 mg rilpivirīna vienu reizi dienā)</p>	<p>(UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija).</p> <p>Rifabutinā AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>25-O-dezacetilrifabutinā AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirīns AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31%</p> <p>Rilpivirīns AUC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%*</p> <p>* salīdzinot ar tikai 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā</p> <p>(CYP3A enzīmu indukcija)</p>	<p>Juluca lietojot vienlaicīgi ar rifabutinā, vienā laikā ar Juluca jālieto papildu 25 mg rilpivirīna tablete dienā visu rifabutinā vienlaicīgās lietošanas laiku (šai devas korekcijai ir pieejama atsevišķa rilpivirīna zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>
<p>Rifapentīns/ Dolutegravīrs</p> <p>Rifapentīns/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā.</p>	<p>Vienlaicīga lietošana var nozīmīgi pazemināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā. Tas var izraisīt dolutegravīra/rilpivirīna terapeitiskās iedarbības zudumu (CYP3A enzīmu indukcija). Vienlaicīga dolutegravīra/rilpivirīna un rifapentīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<p><i>Pretmalārijas līdzekļi</i></p>		
<p>Artemēteris/ Lumefantrīns/ Dolutegravīrs</p> <p>Artemēteris/ Lumefantrīns/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns ↓ Nav pētīts. Paredzama samazināta rilpivirīna kopējā iedarbība (CYP3A enzīmu indukcija).</p>	<p>Dolutegravīra/rilpivirīna un artemētera/lumefantrīna kombinācija jālieto uzmanīgi.</p>
<p>Atovakvons/ Proguanils/ Dolutegravīrs</p> <p>Atovakvons/ Proguanils/ Rilpivirīns</p>	<p>Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)</p> <p>Rilpivirīns ↔ (Nav pētīts).</p>	<p>Deva nav jāpielāgo.</p>

<i>Makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi</i>		
Klaritromicīns Eritromicīns /Dolutedgravīrs	Dolutedgravīrs ↔ (Nav pētīts)	Kad iespējams, jāapsver alternatīvi līdzekļi, piemēram, azitromicīns.
Klaritromicīns Eritromicīns /Rilpivirīns	Rilpivirīns ↑ Nav pētīts. Paredzama palielināta rilpivirīna kopējā iedarbība (CYP3A enzīmu inhibīcija).	
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) ¹ un norelgestromīns (NGMN) ¹ / Dolutedgravīrs	Dolutedgravīrs ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutedgravīrs un rilpivirīns klīniski nozīmīgā apmērā nemainīja etinilestradiola un norelgestromīna (dolutedgravīrs) vai noretindrona (rilpivirīns) koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar Juluca, perorālo pretapaugļošanās līdzekļu deva nav jāpielāgo.
Etinilestradiols (EE) ¹ un Noretindrons ¹ / Rilpivirīns	Rilpivirīns ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Noretindrons ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *ņemot vērā vēsturiskās kontrolgrupas.	
<i>Pretsāpju līdzekļi</i>		
Metadons/ Dolutedgravīrs ¹	Dolutedgravīrs ↔ Metadons ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Deva nav jāpielāgo, kad sāk vienlaicīgu metadona un dolutedgravīra/rilpivirīna lietošanu. Tomēr klīniska uzraudzība ir vēlama, jo dažiem pacientiem varētu būt jāpielāgo metadona balstterapija.
Metadons / Rilpivirīns ¹	Rilpivirīns: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) metadons: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% *ņemot vērā vēsturiskās kontrolgrupas.	

Paracetamols/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.
Paracetamols / Rilpivirīns ^{1,2}	Rilpivirīns AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ Paracetamols AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	
<i>Antikoagulanti</i>		
Dabigatrāna eteksilāts/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)	Dolutegravīra/rilpivirīna un dabigatrāna eteksilāta kombinācija jālieto uzmanīgi.
Dabigatrāna eteksilāts/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↔ Nav pētīts. Dabigatrāna eteksilāts ↑ Nevar izslēgt dabigatrāna koncentrācijas paaugstināšanās risku plazmā (zarnu P-gp inhibīcija).	
<i>HMG Co-A reduktāzes inhibitori</i>		
Atorvastatīns/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.
Atorvastatīns/ Rilpivirīns ^{1,2}	Rilpivirīns AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorvastatīns AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
<i>5. tipa fosfodiesterāzes (PDE-5) inhibitori</i>		
Sildenafilīns / Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Sildenafilīns/ Rilpivirīns ^{1,2}	Rilpivirīns AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafilīns AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	
Vardenafilīns Tadalafilīns/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ (Nav pētīts)	Deva nav jāpielāgo.
Vardenafilīns Tadalafilīns/ Rilpivirīns	Rilpivirīns ↔ (Nav pētīts)	

¹ Mijiedarbību starp dolutegravīru un/vai rilpivirīnu un zālēm vērtēja klīniskā pētījumā. Visas citas zāļu-zāļu mijiedarbības ir paredzētas.

² Šis mijiedarbības pētījums veikts ar devu, kas pārsniedz ieteikto rilpivirīna devu, vērtējot maksimālo ietekmi uz vienlaicīgi lietotajām zālēm.

NP = Nav piemērojams

QT intervālu pagarināšanas zāles

Informācijas par iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību starp rilpivirīnu un zālēm, kas pagarina QTc intervālu EKG, ir maz. Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem pierādīts, ka par terapeitiskām lielākās rilpivirīna devas (75 mg vienu reizi dienā un 300 mg vienu reizi dienā) pagarina QTc intervālu EKG (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dolutegravīrs/rilpivirīns vienlaicīgi ar zālēm, kas rada *Torsade de Pointes* risku, jālieto piesardzīgi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietes jākonsultē par potenciālu nervu caurulītes defektu risku, lietojot dolutegravīru (Juluca sastāvdaļa, skatīt turpmāk tekstā), tostarp jāapsver efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošana.

Ja sieviete plāno grūtniecību, ar pacienti jāapspriež ieguvums un risks, turpinot ārstēšanu ar Juluca.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā tika novērota mazāka dolutegravīra un rilpivirīna iedarbība (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). 3. fāzes pētījumos vājāka rilpivirīna iedarbības intensitāte, kas līdzīga grūtniecības laikā novērotajai iedarbības intensitātei, ir saistīta ar palielinātu viroloģiskas neveiksmes risku. Juluca lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

Divkārtšas shēmas drošums un efektivitāte grūtniecības laikā nav pētīta.

Pieredze, kas gūta dzemdību iznākumu novērojuma pētījumā Botsvānā, liecina par nedaudz lielāku nervu caurulītes defektu sastopamību: 7 gadījumi 3591 dzemdībās (0,19 %; 95 % TI 0,09 %, 0,40 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutegravīru saturošas terapijas shēmas, salīdzinot ar 21 gadījumu 19 361 dzemdībās (0,11 %; 95 % TI 0,07 %, 0,17 %) mātēm, kuras apaugļošanās brīdī bija lietojušas dolutegravīru nesaturošas terapijas shēmas.

Nervu caurulītes defekta sastopamība vispārējā populācijā svārstās no 0,5 līdz 1 gadījumam uz 1000 dzīvi dzimušiem zīdaiņiem (0,05-0,1 %). Lielākā daļa nervu caurulītes defektu rodas embrija attīstības pirmajās 4 nedēļās pēc apaugļošanās (apmēram 6 nedēļas pēc pēdējās menstruācijas).

Analizētie *Antiretroviral Pregnancy Registry* (Pretretrovīrusu līdzekļu lietošanas grūtniecības reģistrs) dati neliecina par smagu iedzimtu defektu riska palielināšanos vairāk nekā 600 sievietēm, kuras grūtniecības laikā bija lietojušas dolutegravīru, taču šo datu ir pārāk maz, lai vērtētu nervu caurulītes defektu risku.

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos netika konstatēta nekāda nelabvēlīga ietekme uz attīstību, tostarp nervu caurulītes defekti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vairāk nekā 1000 dzemdību iznākumu pēc dolutegravīra lietošanas grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī liecina, ka nav pierādījumu par paaugstinātu toksiskas iedarbības risku uz augli/jaundzimušo.

Dolutegravīrs šķērso cilvēka placentu. Grūtniecēm ar HIV dolutegravīra koncentrācijas mediāna augļa nabassaitē bija aptuveni 1,3 reizes lielāka, salīdzinot ar koncentrāciju mātes perifērajā plazmā.

Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem nav pietiekama.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu rīlpivirīna ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar kūti

Nav zināms, vai rīlpivirīns izdalās mātes pienā cilvēkiem. Pieejamie toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par dolutegravīra un rīlpivirīna izdalīšanos pienā. Dolutegravīrs nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā (pierādīts, ka dolutegravīra koncentrācijas mātes pienā un mātes plazmā attiecības mediāna ir 0,033). Dati par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekami.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Datu par dolutegravīra vai rīlpivirīna ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par klīniski nozīmīgu ietekmi uz tēviņu vai mātiņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Juluca neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par nogurumu, reiboni un miegainību ārstēšanas laikā ar Juluca sastāvdaļām. Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un Juluca nevēlamo blakusparādību spektrs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ziņots, ka klīnisko pētījumu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu) pēc Juluca lietošanas visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir bijušas caureja (2%) un galvassāpes (2%).

Smagākā nevēlamā blakusparādība, kas saistīta ar ārstēšanu ar dolutegravīru (no apkopotiem 2.b un 3. fāzes klīniskiem pētījumiem) un novērota vienam pacientam, bija paaugstinātas jutības reakcija, kas ietvēra izsitumus un smagus aknu darbības traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma datubāzes veidošanai izmantotie informācijas avoti bija divos identiskos randomizētos nemaskētos pētījumos SWORD-1 un SWORD-2 (skatīt 5.1. apakšpunktu) iegūtie rezultāti, apvienotie atsevišķo sastāvdaļu pētījumu rezultāti un pēcreģistrācijas periodā iegūtā pieredze.

Nevēlamās blakusparādības, ko uzskata par vismaz iespējami saistītām ar Juluca sastāvdaļu lietošanu un kas atklātas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, 2. tabulā norādītas pa organisma sistēmām, orgānu grupām un pēc biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nav iespējams noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts Juluca lietošanas gadījumā tabulas veidā, ņemot vērā Juluca un tā atsevišķo sastāvdaļu klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas uzraudzības pieredzi

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSC)	Biežuma iedalījums*	Zāļu nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	bieži	samazināts leukocītu skaits pazemināts hemoglobīna līmenis samazināts trombocītu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	nav zināmi	Imūnsistēmas aktivitātes atjaunošanās sindroms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	ļoti bieži	paaugstināts kopējā holesterīna līmenis (tukšā dūšā) paaugstināts ZBL holesterīna līmenis (tukšā dūšā)
	bieži	pavājināta ēstgriba paaugstināts triglicerīdu līmenis (tukšā dūšā)
Psihiskie traucējumi	ļoti bieži	bezmiegs
	bieži	neparasti sapņi
		depresija
		miega traucējumi nomākts garastāvoklis trauksme
retāk	pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums (īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē), panikas lēkme	
reti	veikta pašnāvība (īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē)	

Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	galvassāpes reibonis
	bieži	miegainība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	slikta dūša paaugstināts aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis caureja
	bieži	vēdera sāpes vemšana meteorisms paaugstināts lipāzes līmenis diskomforta sajūta vēderā sāpes vēdera augšdaļā mutes sausums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	ļoti bieži	paaugstināts transamināžu (alanīnaminotransferāzes (ALAT) un/vai aspartātaminotransferāzes (ASAT)) līmenis
	bieži	paaugstināts bilirubīna līmenis
	retāk	hepatīts
	reti	akūta aknu mazspēja**
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	izsitumi nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	retāk	artralģija mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži	nogurums
Izmeklējumi	bieži	paaugstināts kreatīnīnāzes (KFK) līmenis, ķermeņa masas pieaugums
* Biežums norādīts, ņemot vērā apkopoto SWORD pētījumos un pētījumos ar atsevišķām sastāvdaļām novēroto maksimālo biežumu		
** Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, dolutegravīru kombinācijā lietojot kopā ar citiem PRVL. Biežuma iedalījums "reti" tika noteikts, ņemot vērā pēcreģistrācijas perioda ziņojumus.		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratorisko bioķīmisko vērtību novirzes

Dolutegravīra vai rilpivirīna lietošana bijusi saistīta ar seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos pirmajā ārstēšanas nedēļā, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm. Seruma kreatinīna līmenis paaugstinājās pirmajās četrās dolutegravīra/rilpivirīna terapijas nedēļās un saglabājās stabils līdz 148 nedēļām. Pēc 148 nedēļu ārstēšanas novēroja 9,86 μmol/l vidējo pārmaiņu, salīdzinot ar sākumstāvokli (SN 10,4 μmol/l). Šīs pārmaiņas saistītas ar aktīvās transportsistēmas inhibīciju un nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām, jo neliecina par glomerulārās filtrācijas ātruma pārmaiņu.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pēc dolutegravīra vai rilpivirīna akūtas pārdozēšanas nav atklāti nekādi specifiski simptomi vai pazīmes, izņemot tās, kas norādītas kā nevēlamas blakusparādības.

Turpmākajā ārstēšanā jāvadās pēc klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi ir pieejami. Dolutegravīra/rilpivirīna pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas. Ja notikusi pārdozēšana, pacienta ārstēšana ietver vispārējus atbalstošus pasākumus un piemērotu kontroli, tostarp organisma stāvokļa galveno rādītāju un EKG (QT intervāla) uzraudzību, atbilstoši nepieciešamībai. Dolutegravīrs un rilpivirīns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc maz ticams, ka ar dialīzi varēs izvadīt nozīmīgu aktīvo vielu daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR21

Darbības mehānisms

Dolutegravīrs inhibē HIV integrāzi, saistoties pie integrāzes aktīvās daļas un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas pavediena pārnesei etapu, kas ir būtiski svarīgs HIV replikācijas cikla norisei.

Rilpivirīns ir HIV-1 diarilpirimidīna nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI). Rilpivirīna aktivitāti pastarpina nekonkurējoša HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibīcija. Rilpivirīns nenomāc cilvēka šūnu DNS polimerāzes α , β un γ .

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu darbība šūnu kultūrā

Dolutegravīra IC_{50} vērtība dažādiem laboratorijas celmiem, izmantojot perifēro asiņu mononukleārās šūnas (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), bija 0,5 nM; izmantojot MT-4 šūnas, tā variēja no 0,7 līdz 2 nM. Līdzīgas IC_{50} vērtības novērotas arī ar klīniskiem izolātiem, un netika konstatētas būtiskas atšķirības starp apakštīpiem; 24 HIV-1 izolātu panelī, kurā ietilpa A, B, C, D, E, F un G apakštīpi, kā arī O grupa, vidējā IC_{50} vērtība bija 0,2 nM (diapazons 0,02 – 2,14). Vidējā IC_{50} vērtība 3 HIV-2 izolātiem bija 0,18 nM (diapazons 0,09 – 0,61).

Rilpivirīnam piemita iedarbība pret savvaļas tipa HIV-1 laboratoriskajiem celmiem akūti inficētā T šūnu līnijā ar IC_{50} mediānu HIV-1/IIIB gadījumā 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirīnam pierādīta ierobežota *in vitro* iedarbība pret HIV-2 ar IC_{50} vērtībām robežās no 2510 līdz 10 830 nM.

Rilpivirīnam konstatēja arī pretvīrusu iedarbību pret plašu HIV-1 M grupas (A, B, C, D, F, G, H apakštīps) primāro izolātu loku ar IC₅₀ vērtībām robežās no 0,07 līdz 1,01 nM un O grupas primāriem izolātiem ar IC₅₀ vērtībām robežās no 2,88 līdz 8,45 nM.

Cilvēka seruma un seruma olbaltumvielu ietekme

100% cilvēka serumā vidējā dolutegravīra olbaltumvielu kārtā bija 75, kā rezultātā pēc olbaltumvielām koriģētā IC₉₀ vērtība ir 0,064 µg/ml.

Novērota rilpivirīna pretvīrusu iedarbības pavājināšanās 1 mg/ml alfa-1-skābā glikoproteīna, 45 mg/ml cilvēka seruma albumīna un 50% cilvēka seruma klātbūtnē, par ko liecina IC₅₀ mediānās vērtības attiecīgi 1,8, 39,2 un 18,5.

Rezistence

Rezistence in vitro

In vitro rezistences attīstības pētīšanai izmanto pasāžu sēriju. Dolutegravīra lietošanas gadījumā, izmantojot HIV-1 IIIB laboratorijas celmu pasāžā, kuras ilgums pārsniedza 112 dienas, mutācijas radās lēni ar substitūciju pozīcijā S153Y un F. Klīniskajos pētījumos ar dolutegravīru ārstētiem pacientiem šīs mutācijas neveidojās. Izmantojot celmu NL432, radās integrāzes mutācijas E92Q (kārtas izmaiņa [FC] 3) un G193E (kārtas izmaiņa [FC] 3). Šīs mutācijas radās pacientiem ar iepriekš bijušu rezistenci pret raltegravīru, kurus pēc tam ārstēja ar dolutegravīru (tās noteiktas kā sekundāras dolutegravīra izraisītas mutācijas).

Turpmākos selekcijas eksperimentos, izmantojot B apakštīpa klīniskos izolātus, visiem pieciem izolātiem konstatēja mutāciju R263K (pēc 20 nedēļām un vēlāk). C apakštīpa (n=2) un A/G apakštīpa izolātos (n=2) integrāzes substitūcija R263K radās vienam izolātam, bet G118R – diviem izolātiem. 3. fāzes klīniskajā programmā pacientiem, kuri bija lietojuši ART, bet nebija lietojuši INI, R263K konstatēja diviem atsevišķiem pacientiem ar B apakštīpu un C apakštīpu, taču tas neietekmēja jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. G118R mazina vietas noteiktu mutantu (FC 10) jutīgumu pret dolutegravīru, taču 3. fāzes programmā pacientiem, kuri lietoja dolutegravīru, to nekonstatēja.

Primārās mutācijas, kas saistītas ar raltegravīru/elvitegravīru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I), atsevišķu mutāciju veidā neietekmē jutīgumu pret dolutegravīru *in vitro*. Eksperimentos ar vietas noteiktiem mutantiem minētās primārās mutācijas papildinot ar mutācijām, kas uzskatāmas par sekundārām ar integrāzes inhibitoriem (raltegravīru/elvitegravīru) saistītām mutācijām, jutīgums pret dolutegravīru joprojām palika savvaļas tipa vīrusam raksturīgā līmenī vai tuvu tam (izņemot Q148 mutāciju). Q148 mutāciju vīrusu gadījumā dolutegravīra kārtas izmaiņas pieaugums atbilst sekundāro mutāciju skaita palielinājumam. Q148 mutāciju (H/R/K) ietekme bija līdzīga arī pasāžu eksperimentos *in vitro* ar vietas noteiktiem mutantiem. Pasāžu sērijā ar NL432 celma vietas noteiktiem mutantiem, kam bija N155H vai E92Q, turpmāka rezistences selekcija netika novērota (FC vērtība nemainīgi bija ap 1). Turpretī, sākot pasāžu ar mutantiem, kam bija mutācija Q148H (FC 1), uzkrājās dažādas sekundāras mutācijas, kas saistītas ar rezistenci pret raltegravīru, ar konsekventu FC vērtības pieaugumu līdz pat >10.

Klīniski nozīmīga fenotipiska robežvērtība (FC salīdzinājumā ar savvaļas tipa vīrusu) nav noteikta; labāks iznākuma prognostiskais faktors bija genotipiskā rezistence.

Pret rilpivirīnu rezistentus celmus konstatēja visās šūnu kultūrās, sākot ar dažādas izcelsmes un apakštīpa savvaļas tipa HIV-1, kā arī pret NNRTI rezistentiem HIV-1 vīrusiem. Visbiežāk novērotās radušās aminoskābju substitūcijas bija L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C un M230I. Rilpivirīna rezistence tika noteikta kā FC EC₅₀ vērtībai virs bioloģiskās robežvērtības (*biological cut-off*, BCO).

Rezistence in vivo

Pētījumu SWORD-1 (201636) un SWORD-2 (201637) apvienotā populācijā laika posmā līdz 48 nedēļām, par kuru iegūti salīdzinoši dati, apstiprināta virusoloģiska neveiksme, kuras dēļ radās atbilstība terapijas pārtraukšanas/izstāšanās no pētījuma (*CVW*) kritērijiem, bija diviem pētījuma dalībniekiem dolutegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā un diviem pētījuma dalībniekiem, kuri turpināja saņemt savu pašreizējo pretretrovīrusu terapijas shēmu (*CAR*). Laikā līdz 148. nedēļai atbilstība *CVW* kritērijiem radās pavisam vienpadsmit pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma dolutegravīra un rilpivirīna kombināciju (skatīt 3. tabulu). Terapijas pārtraukšanas brīdī ar NNRTI saistītās aminoskābju substitūcijas E138E/A un M230M/L tika atklātas attiecīgi trīs un diviem pētījuma dalībniekiem.

3. tabula. Kopsavilkums par rezistenci atbilstoši zāļu grupām pētījumu dalībniekiem ar apstiprinātu virusoloģisku terapijas pārtraukšanu pētījumu SWORD agrīnās un vēlnas terapijas aizstāšanas fāzēs

Shēma / Terapijas iedarbības ilgums (nedēļas)*	HIV-1 RNS (k/ml) (laika punkts)		Mutācija atbilstoši zāļu klases mutācijām (FC)***			
			INI		NNRTI	
	<i>SVW</i>	<i>CVW</i> **	<i>BL</i>	<i>VW</i>	<i>BL</i>	<i>VW</i>
DTG+RPV / 36	88 (Ned24)	466 (Ned24NEP)	G193E	G193E (1,02)	nav	nav
DTG+RPV / 47	1,059,771 (Ned36)	1018 (Ned36NEP)	nav	nav	nav	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Ned64)	217 (Ned76)	L74I	NZ	V108I	NZ
DTG+RPV / 17	833 (Ned64)	1174 (Ned64NEP)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NZ)	nav	nav
DTG+RPV / 88	278 (Ned76)	2571 (Ned88)	nav	nav	nav	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Ned88)	289 (Ned88NEP)	NN	nav	NZ	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Ned88)	225 (Ned100)	nav	nav	nav	nav
DTG+RPV / 105	651 (Ned100)	1105 (Ned100NEP)	G193E	NZ	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Ned112)	230 (Ned112NEP)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	nav	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Ned136)	7247 (Ned136NEP)	NZ	NZ	NZ	E138A, L100L/I (4,14)

* Rezistences noteikšana virusoloģiskās neveiksmes laikā vienam pētījuma dalībniekam nebija veiksmīga, tādēļ informācija par to šajā tabulā nav ietverta.

** Bija atbilstība *CVW*, un 2 reizes secīgi noteikta vīrusa slodze pēc 1. dienas bija ≥ 50 k/ml, turklāt otrajā reizē vīrusa slodze bija > 200 k/ml.

*** Pētījuma sākumā veiktais tests ļauj iegūt datus tikai par genotipu, nevis fenotipu.

CAR = pašreiz lietotā pretretrovīrusu terapijas shēma (*current antiretroviral regimen*);

DTG+RPV = dolutegravīra un rilpivirīna kombinācija

SVW = iespējamās virusoloģisku iemeslu izraisītas terapijas pārtraukšanas kritēriji (*suspected virologic withdrawal criteria*); *CVW* = apstiprinoši virusoloģisku iemeslu izraisītas terapijas pārtraukšanas kritēriji (*confirmatory virologic withdrawal criteria*); *BL* = rezistences noteikšanas rezultāti pētījuma sākumā; *VW* = rezistences noteikšanas rezultāti brīdī, kad ir atbilstība *CVW* kritērijiem; Ned = nedēļa; NEP = neplānots pētījuma centra apmeklējums; “NN” tests pētījuma sākumā nav veikts, jo nebija iegūti mononukleāro šūnu perifērās asinīs/pilnasins paraugi; “nav” norāda, ka rezistence netika novērota; “NZ” norāda uz datiem, kas netika ziņoti testa neveiksmes vai parauga nepieejamības dēļ.

Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri saņēma dolutegravīru + 2 NRTI 2.b un 3. fāzes pētījumos, rezistences veidošanos pret integrāzes vai NRTI grupas līdzekļiem nekonstatēja (n=876, novērošanas ilgums 48 – 96 nedēļas).

Iepriekš nesekmīgi ārstētiem, bet integrāzes grupas līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem (pētījums SAILING) ar integrāzes inhibitoriem saistītas substitūcijas novēroja 4 no 354 pacientiem (novērošanas ilgums 48 nedēļas), kurus ārstēja ar dolutegravīru kombinācijā ar pētnieka izvēlētu pamatshēmu (PS). Divām no šīm četrām pētāmajām personām bija unikāla R263K integrāzes substitūcija ar maksimālo FC vērtību 1,93, vienai pētāmajai personai bija polimorfiska V151V/I integrāzes substitūcija ar maksimālo FC vērtību 0,92 un vienai pētāmajai personai jau pirms terapijas bija integrāzes mutācijas, un viņu atzina par vai nu iepriekš lietojušu integrāzes inhibitoru grupas līdzekļus, vai par inficētu ar vīrusu, kas transmisijas laikā bijis rezistents pret integrāzes inhibitoriem. *In vitro* tika iegūta arī mutācija R263K (skatīt iepriekš).

Rilpivirīna 3. fāzes pētījumu 48. nedēļas apvienotā rezistences analīzē iepriekš neārstētiem pacientiem 62 (no kopumā 72) viroloģiskās neveiksmes gadījumos rilpivirīna grupā bija dati par rezistenci pētījuma sākumā un neveiksmes laikā. Šajā analīzē ar rezistenci pret NNRTI saistītās mutācijas (RSM), kas radās vismaz divos rilpivirīna virusoloģiskās neveiksmes gadījumos, bija: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y un F227C. Pētījumos mutāciju V90I un V189I esamība pētījuma sākumā neietekmēja atbildes reakciju. Rilpivirīna terapijas laikā visbiežāk radās E138K substitūcija, bieži vien apvienojumā ar M184I substitūciju. 48. nedēļas analīzē 31 no 62 virusoloģiskās neveiksmes gadījumiem, lietojot rilpivirīnu, bija RSM vienlaicīgi pret NNRTI un NRTI; 17 gadījumos no šī 31 gadījuma konstatēta E138K un M184I kombinācija. Visbiežāk novērotās mutācijas 48. un 96. nedēļas analīzēs bija vienādas. Laika posmā no 48. nedēļas analīzes līdz 96. nedēļas analīzei rilpivirīna un efavirenza grupā papildus radās attiecīgi 24 (3,5%) un 14 (2,1%) virusoloģiskās neveiksmes gadījumi.

Krusteniskā rezistence

Ar konkrētu vietu saistīti INI mutanti vīrusi

Dolutegravīra iedarbību noteica pret 60 INI rezistentiem, konkrētā vietā mutējušiem HIV-1 vīrusiem (28 ar atsevišķām substitūcijām un 32 ar 2 vai vairāk substitūcijām). Atsevišķas INI rezistentas substitūcijas T66K, I151L un S153Y noteica vairāk nekā divkārtu jutības samazināšanos pret dolutegravīru (robežas: 2,3 – 3,6 reizes, salīdzinot ar atsauci). Multiplu substitūciju kombinācijas T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R vai K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 un substitūcijas E138/G140/Q148 gadījumā jutība pret dolutegravīru samazinājās vairāk nekā 2 reizes (robežas: 2,5 – 21 reizi, salīdzinot ar atsauci).

Ar konkrētu vietu saistīti NNRTI mutanti vīrusi

67 HIV-1 rekombinantu laboratorijas celmu ar vienas aminoskābes substitūciju RT pozīcijās, kas saistīta ar rezistenci pret NNRTI, panelī, kas ietvēra biežāk konstatētās substitūcijas K103N un Y181C, rilpivirīnam konstatēja pretvīrusu aktivitāti ($FC \leq BCO$) pret 64 (96%) no šiem celmiem. Atsevišķas aminoskābes substitūcijas, kas saistītas ar jutības zudumu pret rilpivirīnu, bija K101P, Y181I un Y181V. K103N substitūcija neizraisīja jutības mazināšanos pret rilpivirīnu, bet K103N un L100I kombinācija izraisīja septiņkārtīgu jutības samazināšanos pret rilpivirīnu.

Ņemot vērā visus pieejamos *in vitro* un *in vivo* datus, rilpivirīna aktivitāti var ietekmēt šādas aminoskābju substitūcijas, ja tās ir terapijas sākumā: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I un M230L.

Rekombinanti klīniskie izolāti

Jutīgumu pret dolutegravīru noteica 705 pret raltegravīru rezistentiem izolātiem, kas bija izdalīti no raltegravīru lietojušiem pacientiem. Dolutegravīra kārtas izmaiņa 94% no 705 klīniskajiem izolātiem bija <10 .

Pret rilpivirīnu bija jutīgi ($FC \leq BCO$) 62% no 4786 HIV-1 rekombinantiem klīniskiem izolātiem, kas bija rezistenti pret efavirenu un/vai nevirapīnu.

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficēti pieauguši pacienti

96. nedēļas apvienotās virusoloģiskās neveiksmes analizēs, kad sākotnējā vīrusu slodze bija $\leq 100\,000$ kopiju/ml un bija konstatēta rezistence pret rilpivirīnu ($n = 5$), pētāmajām personām bija krusteniskā rezistence pret efavirenu ($n = 3$), etravirīnu ($n = 4$) un nevirapīnu ($n = 1$).

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Rilpivirīna ietekmi uz QTcF intervālu, lietojot ieteicamo devu – 25 mg vienu reizi dienā –, vērtēja randomizētā, ar placebo un aktīvu līdzekli (moksifloksacīns 400 mg vienu reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 60 veseliem pieaugušajiem, veicot 13 mērījumus 24 stundu laikā līdzsvara koncentrācijā. Rilpivirīns, lietojot ieteiktajā devā – 25 mg vienu reizi dienā –, nav saistīts ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz QTc.

Pētot par terapeitiskām devām lielākas rilpivirīna devas (75 mg vienu reizi dienā un 300 mg vienu reizi dienā) veseliem pieaugušajiem, maksimālās vidējās laikam pielāgotās (95% augšējā ticamības robeža) QTcF intervāla atšķirības, salīdzinot ar placebo, pēc sākotnējās korekcijas bija attiecīgi 10,7 (15,3) un 23,3 (28,4) ms. Līdzsvara koncentrācijā, lietojot 75 mg rilpivirīna vienu reizi dienā un 300 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, vidējā C_{max} bija attiecīgi aptuveni 2,6 reizes un 6,7 reizes augstāka nekā vidējā līdzsvara C_{max} , kas novērota, lietojot ieteicamo rilpivirīna devu – 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietoja dolutegravīra devas, kas aptuveni 3 reizes pārsniedza klīnisko devu, būtisku ietekmi uz QTc intervālu nekonstatēja.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pārejas no pretretrovīrusu terapijas shēmas (kas saturēja 2 NRTI plus vai nu INI, NNRTI, vai PI) uz divkārtu shēmu ar 50 mg dolutegravīra un 25 mg rilpivirīna efektivitāti un drošumu vērtēja 2 identiskos 48 nedēļu, randomizētos, atklātos, daudzcentru, paralēlu grupu, līdzvērtīguma pētījumos SWORD-1 (201636) un SWORD-2 (201637). Pētāmās personas iekļāva, ja tās lietoja savu pirmo vai otro pretretrovīrusu terapijas shēmu un anamnēzē nebija virusoloģiskas neveiksmes, nebija iespējamās vai apstiprinātas rezistences pret kādu pretretrovīrusu līdzekli un bija stabila supresija (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml) vismaz 6 mēnešus pirms atlases. Pētāmās personas nejaušināti iedalīja attiecībā 1:1 vai nu turpināt savas CAR lietošanu, vai arī pāriet uz divu zāļu shēmu – dolutegravīrs plus rilpivirīns, lietojot vienu reizi dienā. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs SWORD pētījumos bija pētāmo personu daļa ar plazmas HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml 48. nedēļā (*Snapshot* algoritms ITT-E populācijai).

Sākotnēji apkopotajā analīzē abās ārstēšanas grupās raksturlielumi bija līdzīgi – pētāmo personu vecuma mediāna bija 43 gadi (28% 50 gadi vai vairāk; 3% 65 gadi vai vairāk), 22% sievietes, 20% ne baltās rases un 77% bija CDC A grupa. CD+ šūnu skaita mediāna bija aptuveni 600 šūnu mm³, 11% pacientu CD4+ šūnu skaitam nepārsniedzot 350 šūnu mm³. Apvienotajā analīzē 54%, 26%, un 20% pētāmo personu kā sākotnējo trešo zāļu grupu pirms randomizācijas saņēma NNRTI, PI vai INI (attiecīgi).

Apvienotā primārā analīze parādīja, ka dolutegravīrs plus rilpivirīns nav sliktāks par CAR, un 95% pētāmo personu abās grupās, sasniedzot primāro mērķa kritēriju – <50 kopiju/ml plazmas HIV-1 RNS 48. nedēļā, ņemot vērā *Snapshot* algoritmu (4. tabula).

Primārais mērķa kritērijs un citi galaiznākumi (arī saistītie ar galvenajiem sākotnējiem blakus mainīgajiem) apvienotajos SWORD-1 un SWORD-2 pētījumos parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Randomizētas terapijas virusoloģiskie iznākumi 48. nedēļā (*Snapshot* algoritms)

	SWORD-1 un SWORD-2 apvienotie dati***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNS <50 kopiju/ml	486 (95%)	485 (95%)
Terapijas atšķirība*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Nav virusoloģiskas atbildes reakcijas** <u>Iemesli</u>	3 (<1%)	6 (1%)
Dati konkrētajā brīdī nav <50 kopiju/ml	0	2 (<1%)
Pārtraukts pētījums neefektivitātes dēļ	2 (<1%)	2 (<1%)
Pārtraukts pētījums citu iemeslu dēļ un nav <50 kopiju/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
ART pārmaiņa	0	1 (<1%)
Nav virusoloģisko datu 48. nedēļā <u>Iemesli</u>	24 (5%)	20 (4%)
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana nevēlama notikuma vai nāves dēļ	17 (3%)	3 (<1%)
Pārtraukts pētījums/pētāmo zāļu lietošana cita iemesla dēļ	7 (1%)	16 (3%)
Trūkst datu konkrētajā brīdī, bet turpina pētījumu	0	1 (<1%)
HIV-1 RNS <50 kopiju/ml atbilstoši sākotnējiem blakus mainīgajiem		
	n/N (%)	n/N (%)
Sākotnēji CD4+ (šūnas/ mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Sākotnēji trešā medikamenta grupa		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Dzimums		
Vīrieši	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Sievietes	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Rase		
Baltā	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afroamerikāņu/Afrikāņu/Cita	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Vecums (gadi)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)

* Koriģēts atbilstoši sākotnējiem stratifikācijas faktoriem un vērtēts, izmantojot līdzvērtīguma robežu - 8%.

** Līdzvērtīgs dolutegravīra plus rilpivirīna vērtējums CAR pētāmo personu daļā, kas klasificēti kā bez virusoloģiskas atbildes reakcijas, tika pierādīts, izmantojot līdzvērtīguma robežu 4%. Koriģētā atšķirība (95% TI) -0,6 (-1,7, 0,6).

*** Apkopotās analīzes rezultāti atbilst individuālajos pētījumos iegūtajiem rezultātiem, kur daļu atšķirības, sasniedzot primāro mērķa kritēriju <50 kopiju/ml plazmas HIV-1 RNS 48. nedēļā (ņemot vērā *Snapshot* algoritmu) DTG+RPV salīdzinājumā ar CAR, bija -0,6 (95% TI: -4,3; 3,0) SWORD-1 un 0,2 (95% TI: -3,9; 4,2) SWORD-2 ar iepriekš noteiktu līdzvērtīguma robežu -10%.

N = pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā

CAR = pašreizējā pretretrovīrusu terapijas shēma (*current antiretroviral regimen*); DTG+RPV = dolutegravīrs plus rilpivirīns;

INI = integrāzes inhibitors; NNRTI = nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors;

PI = proteāzes inhibitors

Pētījumu SWORD-1 un SWORD-2 apvienotā populācijā 84% pētījuma dalībnieku, kuri dolutegravīra un rilpivirīna kombināciju saņēma jau no pētījuma sākuma, 148. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā

bija < 50 kopijas/ml, pamatojoties uz *Snapshot* algoritmu. 90% pētījuma dalībnieku, kuri sākotnēji turpināja lietot savu *CAR* un 52. nedēļā to aizstāja ar dolutegravīra un rilpivirīna kombināciju, HIV-1 RNS līmenis plazmā 148. nedēļā bija < 50 kopijas/ml, pamatojoties uz *Snapshot* algoritmu, un tas bija salīdzināms ar atbildes reakcijas rādītāju (89%), kāds 100. nedēļā (līdzīgs terapijas iedarbības ilgums) tika novērots starp pētījuma dalībniekiem, kuri dolutegravīra un rilpivirīna kombināciju saņēma jau no pētījuma sākuma.

Ietekme uz kauliem

DEXA apakšpētījumā vidējais kaulu minerālvielu blīvums (KMB) pētāmām personām, kas sāka lietot dolutegravīru plus rilpivirīnu, no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai palielinājās (par 1,34% gūžai kopumā un par 1,46% mugurkaula jostas daļai), salīdzinot ar tiem, kas turpināja ārstēšanu ar TDF saturošu pretretrovīrusu shēmu (par 0,05% gūžai kopumā un par 0,15% mugurkaula jostas daļai). Labvēlīga ietekme uz lūzumu biežumu netika pētīta.

Grūtniecība

Dati par dolutegravīra un rilpivirīna kombinācijas efektivitāti un drošumu grūtniecības laikā nav pieejami. Rilpivirīnu kombinācijā ar pamata shēmu vērtēja klīniskajā pētījumā 19 grūtniecēm otrā un trešā trimestra laikā un pēcdzemdību periodā. Farmakokinētikas dati parādīja, ka rilpivirīna kopējā iedarbība (AUC) pretretrovīrusu shēmas ietvaros grūtniecības laikā bija par apmēram 30% mazāka nekā pēcdzemdību periodā (6 – 12 nedēļas). No 12 pētāmajām personām, kuras pabeidza pētījumu, 10 pētāmajām personām pētījuma beigās bija vērojama vīrusu supresija; abām pārējām pētāmajām personām vīrusu slodzes pieaugums tika novērots tikai pēcdzemdību periodā, 1 pētāmajai personai iespējamās suboptimālas līdzestības dēļ. Vīrusu transmisija no mātes bērnam nenotika nevienam no 10 zīdaiņiem, kuri piedzima pētījuma pabeigušajām mātēm, par kurām bija pieejama informācija par HIV statusu. Jaunas drošuma atrades papildus ar HIV-1 inficētajiem pieaugušajiem zināmajam rilpivirīna drošuma profilam netika konstatētas.

Nelielam skaitam sievietēm, kuras saņēma dolutegravīru 50 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar fona shēmu, kopējā iedarbība (AUC) uz dolutegravīru bija par 37% zemāka grūtniecības 2. trimestrī, un par 29% zemāka grūtniecības 3. trimestrī, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu (6-12 nedēļas). No 29 pētāmajām personām, kuras pabeidza pētījumu, 27 pētāmajām personām pētījuma beigās bija vērojama vīrusu supresija. Vīrusu transmisija no mātes bērnam netika novērota. Lai gan 24 zīdaiņi tika apstiprināti kā neinficēti, 5 nebija apstiprināti, jo tika pārbaudīti nepilnīgi, skatīt 5.2. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Juluca lietošanu vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās, ārstējot HIV infekciju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Juluca ir bioekvivalents dolutegravīra 50 mg tabletei un rilpivirīna 25 mg tabletei, lietotām kopā maltītes laikā.

Dolutegravīra farmakokinētika veselām pētāmām personām un ar HIV inficētām pētāmām personām ir līdzīga. Dolutegravīra FK mainība ir neliela vai vidēja. 1. fāzes pētījumos veselām pētāmām personām CVb% pētījumos starp personām AUC un C_{max} variēja no ~20 līdz 40% un C_t no 30 līdz 65%. Ar HIV inficētām pētāmām personām dolutegravīra FK mainība starp personām bija lielāka ar HIV inficētām personām nekā veselām pētāmām personām. Mainība vienai personai (CVw%) ir mazāk izteikta nekā starppersonu mainība.

Rilpivirīna farmakokinētiskās īpašības vērtētas pieaugušām veselām pētāmām personām un ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju. Ar HIV-1

inficētiem pacientiem rilpivirīna sistēmiskā kopējā iedarbība parasti bija mazāka nekā veselām pētāmām personām.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas dolutegravīrs ātri uzsūcas, T_{max} mediāna tiek sasniegta 2 – 3 stundās pēc tabletes zāļu formas lietošanas. Pēc iekšķīgas lietošanas rilpivirīna maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 4 – 5 stundās.

Juluca jālieto maltītes laikā, lai rilpivirīns uzsūktos optimāli (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojot Juluca maltītes laikā, palielinājās gan dolutegravīra, gan rilpivirīna uzsūkšanās. Vidēji treknas un ļoti treknas maltītes palielināja dolutegravīra $AUC(0-\infty)$ par aptuveni 87% un C_{max} par aptuveni 75%. Vidēji treknas un ļoti treknas maltītes rilpivirīna $AUC(0-\infty)$ palielināja par attiecīgi 57% un 72% un C_{max} par 89% un 117%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Ja Juluca lieto tukšā dūšā vai kopā ar tikai olbaltumvielām bagātinātu uztura dzērienu, iespējama pazemināta rilpivirīna koncentrācija plazmā, kas var mazināt Juluca terapeitisko iedarbību.

Dolutegravīra un rilpivirīna absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dolutegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes datiem, šķietamais izkļedes tilpums ar HIV inficētiem pacientiem ir 17 – 20 l. Dolutegravīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav atkarīga no dolutegravīra koncentrācijas. Kopējās ar zālēm saistītās radioaktivitātes koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā bija no 0,441 līdz 0,535, kas liecina par minimālu radioaktivitātes saistību ar asins šūnām. Nesaistītā dolutegravīra frakcija plazmā pieaug, ja bija zema albumīnu koncentrācija serumā (<35 g/l), kā novērots pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Dolutegravīrs konstatējams cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). 13 iepriekš neārstētām pētāmām personām, kuras lietoja stabilu dolutegravīra un abakavīra/lamivudīna shēmu, dolutegravīra koncentrācija CSŠ vidēji bija 18 ng/ml (salīdzināma ar nesaistītās frakcijas koncentrāciju plazmā un pārsniedz IC_{50}).

Dolutegravīrs konstatējams sieviešu un vīriešu dzimumorgānu sistēmā. AUC cervikovaginālajā šķidrumā, dzemdes kakla audos un maksts audos bija 6 – 10% no atbilstošās zāļu koncentrācijas plazmā līdzsvara koncentrācijā. AUC spermā bija 7%, bet taisnās zarnas audos – 17% no koncentrācijas plazmā līdzsvara koncentrācijā.

In vitro aptuveni 99,7% rilpivirīna saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu. Rilpivirīna izkļiede citos nodaļumos, nevis plazmā (piemēram, cerebrospinālajā šķidrumā, dzimumorgānu sekrētos) cilvēkiem nav vērtēta.

Biotransformācija

Dolutegravīrs tiek primāri metabolizēts glikuronidācijā ar UGT1A1 starpniecību ar nelielu CYP3A līdzdalību. Dolutegravīrs ir dominējošais plazmā cirkulējošais savienojums; nemainītas aktīvas vielas izvide caur nierēm ir neliela (< 1% devas). Piecdesmit trīs procenti kopējās perorālās devas tiek izvadīti nemainītā veidā ar izkārnījumiem. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai tā daļu veido neabsorbētā aktīvā viela vai glikuronīda konjugāta izvide caur žultsceļiem, kas zarnu lūmenā var šķelties tālāk, veidojot sākotnējo savienojumu. Trīsdesmit divi procenti kopējās perorāli uzņemtās devas izvadās ar urīnu, galvenokārt dolutegravīra glikuronīda veidā (18,9% kopējās devas), N-dezalkilācijas metabolīta veidā (3,6% kopējās devas) un benzilgrupas oglekļa oksidācijas ceļā veidota metabolīta veidā (3,0% kopējās devas).

In vitro eksperimenti rāda, ka rilpivirīns primāri pakļauts oksidatīvam metabolismam, ko mediē CYP3A sistēma.

Zāļu mijiedarbība

In vitro konstatēts, ka dolutegravīram nepiemīt tieša ietekme vai ka tas vāji inhibē ($IC_{50} > 50 \mu M$) citohroma P450 (CYP) enzīmus 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzi (UGT)1A1 vai UGT2B7 vai Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 vai MRP4 transportvielas. *In vitro* dolutegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Pamatojoties uz šiem datiem, dolutegravīram nav paredzama ietekme uz tādu zāļu farmakokinētiku, kas ir būtisko enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dolutegravīrs nebija cilvēka OATP 1B1, OATP 1B3 vai OCT1 substrāts.

Eliminācija

Dolutegravīra terminālais eliminācijas pusperiods ir ~14 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ar HIV inficētiem pacientiem ir aptuveni 1 l/h.

Rilpivirīna terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 45 stundas. Pēc ^{14}C -rilpivirīna vienreizējas devas perorālas lietošanas izkārnījumos un urīnā var konstatēt attiecīgi 85% un 6,1% radioaktivitātes. Izkārnījumos konstatētais nemainītais rilpivirīns bija vidēji 25% no lietotās devas. Urīnā konstatēja tikai nelielu daudzumu nemainīta rilpivirīna (< 1% devas).

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Ne Juluca, ne dolutegravīra un rilpivirīna kā atsevišķu vielu kombinācija nav pētīta bērniem. Ieteikumus par devām pediātriskiem pacientiem nevar sniegt, jo nav pietiekamu datu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dolutegravīra farmakokinētika 10 ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz <18 gadiem, kuri sver ≥ 40 kg), kuri saņēmuši ārstēšanu ar pretretrovīrusu līdzekļiem, liecināja, ka 50 mg dolutegravīra iekšķīgi vienu reizi dienā viņiem radīja līdzīgu dolutegravīra kopējo iedarbību kā 50 mg dolutegravīra iekšķīgi vienu reizi dienā pieaugušajiem. Farmakokinētiku vērtēja 11 bērniem 6 – 12 gadu vecumā: 25 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuri svēra vismaz 20 kg, un 35 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuri svēra vismaz 30 kg, izraisīja pieaugušajiem pielīdzināmu dolutegravīra kopējo iedarbību.

Rilpivirīna farmakokinētika 36 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem (12 - <18 gadu vecumā), kuri saņēma rilpivirīnu 25 mg vienu reizi dienā, bija līdzīga tiem iepriekš neārstētajiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, kuri saņēma rilpivirīnu 25 mg vienu reizi dienā. Pētījumā C213 rilpivirīna farmakokinētiku neietekmēja pediātrisko pētāmo personu ķermeņa masa (no 33 līdz 93 kg) – līdzīgi pieaugušajiem novērotajam.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par pieaugušajiem ar HIV-1 infekciju, liecināja, ka vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dolutegravīra un rilpivirīna kopējo iedarbību. Farmakokinētisko datu par pētāmām personām pēc 65 gadu vecuma ir ļoti maz.

Nieru darbības traucējumi

Nemainītas aktīvās vielas renālais klīrenss ir maznozīmīgs dolutegravīra eliminācijas ceļš. Veikts pētījums par dolutegravīra farmakokinētiku pētāmām personām ar smagiem nieru darbības

traucējumiem (CL_{cr} <30 ml/min) un atbilstošām veselām pētāmām personām. Pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem dolutegravīra kopējā iedarbība bija par aptuveni 40% mazāka. Samazinājuma mehānisms nav zināms. Rilpivirīna farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta.

Rilpivirīna izdalīšanās caur nierēm ir neliela. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā dolutegravīrs/rilpivirīns jālieto piesardzīgi, jo var paaugstināties rilpivirīna koncentrācija plazmā zāļu uzsūkšanās, izkļedes un/vai nieru darbības traucējumu izraisītu metabolisma pārmaiņu dēļ. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā dolutegravīru/rilpivirīnu vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A inhibitoru drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku. Dolutegravīra/rilpivirīna lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze. Dolutegravīrs un rilpivirīns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, tādēļ maz ticams, ka tos varēs nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Gan dolutegravīru, gan rilpivirīnu primāri metabolizē un izvada aknas. Vienu dolutegravīra 50 mg devu ievadīja 8 pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) un 8 pieskaņotiem, veselīgiem kontrolgrupas pieaugušajiem. Kopējā dolutegravīra koncentrācija plazmā bija līdzīga, bet pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nesaistīta dolutegravīra kopējā iedarbība palielinājās 1,5 – 2 reizes, salīdzinot ar veselīgiem kontrolgrupas pārstāvjiem.

Pētījumā, kurā salīdzināja 8 pacientus ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) ar 8 līdzīgiem kontrolgrupas cilvēkiem un 8 pacientus ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) ar 8 līdzīgiem kontroles grupas cilvēkiem, rilpivirīna iedarbība pēc vairāku devu lietošanas pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija par 47% lielāka, bet pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem par 5% lielāka. Tomēr nevar izslēgt, ka vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā var nozīmīgi pastiprināties farmakoloģiski aktīvā, nesaistītā rilpivirīna iedarbība.

Uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) deva nav jāpielāgo. Dolutegravīrs/rilpivirīns uzmanīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Smagu aknu darbības traucējumu (C pakāpe atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) ietekme uz dolutegravīra un rilpivirīna farmakokinētiku nav pētīta, tāpēc šiem pacientiem dolutegravīru/rilpivirīnu neiesaka.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzes pētījumos ar atsevišķām sastāvdaļām atklāja, ka dzimumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz dolutegravīra un rilpivirīna farmakokinētiku.

Rase

Klīniski nozīmīgas dolutegravīra un rilpivirīna farmakokinētikas atšķirības starp rasēm nav atklātas.

Vienlaicīga B vai C hepatīta infekcija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīgai C hepatīta vīrusa infekcijai nebija klīniski būtiskas ietekmes uz dolutegravīra un rilpivirīna kopējo iedarbību. Pētāmās personas ar vienlaicīgu B vai C hepatīta infekciju, kam bija nepieciešama anti-HCV terapija, netika iekļautas pētījumos ar dolutegravīra un rilpivirīna dubulto kombināciju.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Farmakokinētikas dati par dolutegravīra un rilpivirīna kombināciju grūtniecības laikā nav pieejami. Nelielam skaitam sieviešu, kuras klīniskā pētījuma IMPAACT P1026 ietvaros 2.grūtniecības trimestra laikā saņēma dolutegravīru 50 mg vienu reizi dienā, kopējā dolutegravīra vidējās vienai personai iegūtās C_{max}, AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 26%, 37% un 51% mazākas nekā pēcdzemdību

periodā; un grūtniecības 3. trimestrī C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 25%, 29% un 34% mazākas salīdzinot ar pēcdzemdību periodu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm, kuras 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā saņēma grūtniecības 2. trimestrī, kopējā rilpivirīna vidējās vienai personai iegūtās C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 21%, 29% un 35% mazākas nekā pēcdzemdību periodā; grūtniecības 3. trimestrī C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 20%, 31% un 42% mazākas nekā pēcdzemdību periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

Nekliniskajos standartpētījumos iegūtie dati par dolutegravīra un rilpivirīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Lai gan ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem dolutegravīrs nav bijis kancerogēns, rilpivirīns pelēm ir izraisījis aknu šūnu jaunveidojumu sastopamības palielināšanos, tomēr šī parādība var būt specifiska sugai.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos dzīvniekiem ir novērots, ka dolutegravīrs šķērso placentu.

Dolutegravīrs, kad tā iedarbības intensitāte žurku organismā ir bijusi 33 reizes spēcīgāka par to, kas, vērtējot pēc AUC, cilvēka organismā ir novērota pēc klīniskas 50 mg devu lietošanas, nav ietekmējis žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Perorāla dolutegravīra lietošana grūsnām žurkām neradīja toksisku ietekmi mātes organismam, toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti (kad iedarbības intensitāte bija 38 reizes spēcīgāka par to, kas, vērtējot pēc AUC, cilvēka organismā ir novērota pēc klīniskas 50 mg devu lietošanas).

Perorāla dolutegravīra lietošana grūsnām trušu mātītēm neradīja toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti (kad iedarbības intensitāte bija 0,56 reizes no tās, kas, vērtējot pēc AUC, cilvēka organismā ir novērota pēc klīniskas 50 mg devu lietošanas).

Rilpivirīna pētījumos ar žurkām un trušiem, kad tā iedarbības intensitāte bija attiecīgi 15 un 70 reizes lielāka par to, kas cilvēka organismā ir novērojama pēc ieteicamo 25 mg devu lietošanas vienreiz dienā, netika novērota teratogenitāte un netika iegūti pierādījumi par būtisku toksisku ietekmi uz embriju vai augli vai ietekmi uz reproduktivitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons (K29/32)

Nātrijs cietes glikolāts

Nātrijs stearilfumarāts

Laktozes monohidrāts

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Povidons (K30)

Polisorbāts 20

Silicificēta mikrokristāliskā celuloze

Tabletes apvalks

Polivinilpirīts, daļēji hidrolizēts

Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds(E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņemt mitruma saistītāju.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un ar polietilēnu pārklātu indukcijas piekausētu starpliku. Katrā iepakojumā ir viena pudele ar 30 apvalkotām tabletēm un mitruma saistītāju.

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 90 (3 iepakojumus pa 30) apvalkoto tablešu. Katrā 30 apvalkoto tablešu iepakojumā ir mitruma saistītājs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 16. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (TIKAI ATSEVIŠĶIEM IEPAKOJUMIEM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Juluca 50 mg/25 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/rilpivirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.
Neizņemt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1282/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

juluca

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMIEM – AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Juluca 50 mg/25 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/rilpivirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 (3 iepakojumi pa 30 tabletēm) tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.
Neizņemt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1282/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

juluca

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPKASTĪTE (BEZ *BLUE BOX* – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA DAĻA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Juluca 50 mg/25 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/rilpivirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tablešu. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.
Neizņemt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1282/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

juluca

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Juluca 50 mg/25 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/rilpivirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Vairāk informācijas lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.
Neizņemt mitruma saistītāju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Juluca 50 mg/25 mg apvalkotās tabletes *dolutegravīrum/rilpivirīnum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Juluca un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Juluca lietošanas
3. Kā lietot Juluca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Juluca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Juluca un kādam nolūkam tās lieto

Juluca ir zāles, kuru sastāvā ir divas aktīvās vielas, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai – dolutegravīrs un rilpivirīns. Dolutegravīrs pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, ko dēvē par *integrāzes inhibitoriem (INI)*, un rilpivirīns pieder pie pretretrovīrusu zāļu grupas, ko dēvē par *nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI)*.

Juluca lieto HIV infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuri lieto citas pretretrovīrusu zāles un kuriem HIV-1 infekcija tiek kontrolēta jau vismaz 6 mēnešus. Juluca var aizstāt Jūsu pašreiz lietotās pretretrovīrusu zāles.

Juluca saglabā HIV vīrusu daudzumu Jūsu organismā zemā līmenī. Tās arī palīdz uzturēt CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir balto asins šūnu paveids, kam ir svarīga nozīme, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Juluca lietošanas

Nelietojiet Juluca šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dolutegravīru vai rilpivirīnu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet Juluca, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo tās var ietekmēt Juluca iedarbību:

- fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns; to lieto multiplās sklerozes gadījumā);
- karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (zāles epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai);
- rifampicīns, rifapentīns (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- omeprazols, esomeprazols, lansoprazols, pantoprazols, rabeprazols (zāles kuņģa čūlu, grēmu vai skābes atvīļņa slimības profilaksei un ārstēšanai);

- deksametazons (kortikosteroīds, ko lieto daudzos gadījumos, piemēram, iekaisuma un alerģisku reakciju gadījumā), lietots iekšķīgi vai injicēts, izņemot ārstēšanu ar vienu devu;
- zāles, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*) (ārstniecības augs, ko lieto depresijas gadījumā).

Ja lietojat kaut ko no iepriekš minētā, konsultējieties ar ārstu par alternatīvu izvēli.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

Juluca sastāvā ir dolutegravīrs. Dolutegravīrs var izraisīt smagu alerģisku reakciju, ko dēvē par paaugstinātas jutības reakciju. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība Juluca lietošanas laikā.

→ **Izlasiet informāciju „Alerģiskas reakcijas”** šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Aknu darbības traucējumi, tai skaitā B un/vai C hepatīts

Izstāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk bijuši **aknu darbības traucējumi**, tai skaitā B un/vai C hepatīts. Pirms lēmuma pieņemšanas par to, vai Jūs drīkstat lietot šīs zāles, ārsts var novērtēt, cik Jums ir smaga aknu slimība.

Uzmanieties no nopietniem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, rodas citi traucējumi, kas var būt smagi. Tie ir, piemēram:

- infekciju un iekaisuma simptomi,
- locītavu sāpes, stīvums, kaulu bojājumi.

Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība Juluca lietošanas laikā.

→ **Izlasiet informāciju „Citas iespējamās blakusparādības”** šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās šiem pacientiem nav pētītas.

Citas zāles un Juluca

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Juluca nedrīkst lietot kopā ar dažām citām zālēm (skatīt „Nelietojiet Juluca šādos gadījumos” iepriekš 2. punktā).

Dažas zāles var ietekmēt Juluca darbību vai palielināt blakusparādību risku. Arī Juluca var ietekmēt dažu citu zāļu darbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no *tālāk minētajām* zālēm:

- metformīnu **diabēta** ārstēšanai;
- zāles, kas var izraisīt dzīvību apdraudošu neritmisku sirdsdarbību (*Torsade de Pointes*). Virkne dažādu zāļu var izraisīt šo traucējumu, tāpēc jautājiet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts;
- zāles, ko dēvē par **antacīdiem līdzekļiem, gremošanas traucējumu un grēmu** ārstēšanai. **Nelietojiet antacīdo līdzekli** 6 stundu laikā pirms Juluca lietošanas un vismaz 4 stundas pēc tā lietošanas (skatīt arī 3. punktu „Kā lietot Juluca”);
- **kalciju saturoši uztura bagātinātāji, dzelzi saturoši uztura bagātinātāji un multivitamīnu preparāti** jālieto vienlaicīgi ar Juluca maltītes laikā. Ja nevarat lietot šos uztura bagātinātājus vienlaicīgi ar Juluca, **nelietojiet kalciju saturošus uztura bagātinātājus, dzelzi saturošus uztura bagātinātājus un multivitamīnu preparātus**

6 stundu laikā pirms Juluca lietošanas un vismaz 4 stundas pēc tā lietošanas (skatīt arī 3. punktu „Kā lietot Juluca”);

- zāles, ko dēvē par **H₂ receptoru antagonistiem** (piemēram, cimetidīns, famotidīns, nizatidīns, ranitidīns), kuņģa vai **zarnu čūlu** ārstēšanai vai **skābes atvīļņa izraisītu grēmu mazināšanai**. **Nelietojiet šīs zāles** 12 stundu laikā pirms Juluca lietošanas un vismaz 4 stundas pēc tā lietošanas (skatīt arī 3. punktu „Kā lietot Juluca”);
- jebkādas zāles **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- rifabutīns tuberkulozes (TB) un citu **bakteriālu infekciju** ārstēšanai. Ja lietojat rifabutīnu, ārsts Jums varētu dot papildu rilpivirīna devu HIV infekcijas ārstēšanai (skatīt 3. punktu „Kā lietot Juluca”);
- artemēteris/lumefantrīns, ko lieto, lai izvairītos no saslimšanas ar **malāriju**;
- klaritromicīns un eritromicīns **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- metadons, ko lieto atkarības ārstēšanai no opioīdiem;
- dabigatrāna eteksilāts, ko lieto **asins trombu** ārstēšanai vai profilaksei.

→ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Jūsu ārsts var nolemt, ka Jums nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

→ **Juluca lietot nav ieteicams. Lūdziet padomu ārstam.**

Juluca lietošana bērna ieņemšanas vai grūtniecības pirmo sešu nedēļu laikā var arī paaugstināt iedzimta defekta, ko sauc par nervu caurulītes defektu, risku, piemēram, *spina bifida* (muguras smadzeņu defekts).

Ja Jums var iestāties grūtniecība Juluca lietošanas laikā:

→ **aprunājieties ar ārstu** un apspriediet, vai nepieciešams lietot kontracepcijas līdzekļus, piemēram, prezervatīvus vai tabletes.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts pārskatīs Jūsu ārstēšanu. Nepārtrauciet Juluca lietošanu bez apspriešanās ar ārstu, jo tas var kaitēt Jums un Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes pienu var nonākt bērna organismā.

Juluca sastāvdaļa dolutegravīrs nelielā daudzumā var pāriet mātes pienā. Nav zināms, vai cita sastāvdaļa, rilpivirīns, var pāriet mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Juluca var izraisīt reiboni, nogurumu vai miegainību, kā arī radīt citas blakusparādības, kas mazina modrību.

→ Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja vien neesat pilnīgi drošs, ka Jums nav šādu traucējumu.

Juluca satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Juluca

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Juluca ieteicamā deva ir **viena tablete vienu reizi dienā**. Juluca jālieto maltītes laikā. Maltīte ir svarīga, lai organismā būtu pareizais zāļu līmenis. Tikai ar olbaltumvielām bagātināts uztura dzēriens neaizstāj maltīti.
- Tableti nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai dalīt, lai nodrošinātu, ka tiek ieņemta visa deva.

Rifabutīns

Rifabutīns – zāles dažu bakteriālu infekciju ārstēšanai – var samazināt Juluca daudzumu organismā un mazināt tā iedarbību.

Ja lietojat rifabutīnu, ārsts varētu Jums dot papildu rīlpivirīna devu. Rīlpivirīna tableti lietojiet vienlaicīgi ar Juluca.

→ Konsultējieties ar ārstu par citiem ieteikumiem par rifabutīna lietošanu kopā ar Juluca.

Antacīdie līdzekļi

Antacīdie līdzekļi gremošanas traucējumu un grēmu ārstēšanai var apturēt Juluca uzsūkšanos organismā un mazināt tā iedarbību.

Nelietojiet antacīdo līdzekli 6 stundu laikā pirms Juluca lietošanas un vismaz 4 stundas pēc tā lietošanas.

→ Konsultējieties ar ārstu par citiem ieteikumiem par skābes līmeni pazeminošo zāļu lietošanu kopā ar Juluca.

Kalciju saturoši uztura bagātinātāji, dzelzi saturoši uztura bagātinātāji un multivitamīnu preparāti

Kalciju saturoši uztura bagātinātāji, dzelzi saturoši uztura bagātinātāji un multivitamīnu preparāti var apturēt Juluca uzsūkšanos organismā un mazināt tā iedarbību.

Kalciju saturoši uztura bagātinātāji, dzelzi saturoši uztura bagātinātāji un multivitamīnu preparāti jālieto vienlaicīgi ar Juluca. Juluca jālieto maltītes laikā.

Ja nevarat lietot šos uztura bagātinātājus vienlaicīgi ar Juluca, nelietojiet kalciju saturošus uztura bagātinātājus, dzelzi saturošus uztura bagātinātājus un multivitamīnu preparātus 6 stundu laikā pirms Juluca lietošanas un vismaz 4 stundas pēc tā lietošanas.

→ Konsultējieties ar ārstu par citiem ieteikumiem par kalciju saturošu uztura bagātinātāju, dzelzi saturošu uztura bagātinātāju un multivitamīnu preparātu lietošanu kopā ar Juluca.

H₂ receptoru antagonisti (piemēram, cimetidīns, famotidīns, nizatidīns, ranitidīns)

H₂ receptoru antagonisti var apturēt Juluca uzsūkšanos organismā un mazināt tā iedarbību.

Nelietojiet šīs zāles 12 stundu laikā pirms Juluca lietošanas un vismaz 4 stundas pēc tā lietošanas.

→ Konsultējieties ar ārstu par citiem ieteikumiem par šo zāļu lietošanu kopā ar Juluca.

Ja esat lietojis Juluca vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Juluca tablešu, **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu**. Ja iespējams, parādiet viņiem Juluca iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Juluca

Ja to konstatējat 12 stundu laikā pēc parastā Juluca lietošanas laika, lietojiet tableti, cik drīz vien iespējams. Juluca tablete jālieto maltītes laikā. Pēc tam nākamo devu lietojiet kā parasti. Ja atceraties pēc 12 stundām, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo devu kā parasti.

→ **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir vemšana mazāk nekā 4 stundas pēc Juluca lietošanas, maltītes laikā lietojiet vēl vienu tableti. Ja Jums ir vemšana vairāk nekā 4 stundas pēc Juluca lietošanas, nav jālieto vēl viena tablete līdz nākamās plānotās devas lietošanas brīdim.

Nepārtrauciet lietot Juluca bez ārsta ieteikuma

Lietojiet šīs zāles tik ilgi, cik ieteicis ārsts. Nepārtrauciet lietot zāles, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.

Alerģiskas reakcijas

Juluca sastāvā ir dolutegravīrs. Dolutegravīrs var izraisīt smagu alerģisku reakciju, ko dēvē par *paaugstinātas jutības reakciju*. Tā ir retāk sastopama (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem) reakcija cilvēkiem, kuri lieto dolutegravīru. Ja Jums rodas kāds no tālāk minētajiem simptomiem:

- ādas izsitumi,
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (*drudzis*),
- enerģijas trūkums (*nogurums*),
- pietūkums, reizēm sejas vai mutes (*angioedēma*), kas apgrūtina elpošanu,
- muskuļu vai locītavu sāpes,

→ **nekavējoties dodieties pie ārsta.** Ārsts var nolemt veikt testus, lai pārbaudītu Jūsu aknas, nieres vai asinis, un var ieteikt Jums pārtraukt lietot Juluca.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

Tās var skart **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**:

- galvassāpes,
- reibonis,
- caureja,
- slikta dūša (*šķebināšana*),
- miega traucējumi (*bezmiegs*).

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības, kas var parādīties asins analīzēs:

- paaugstināts aknu enzīmu (aminotransferāžu) līmenis,
- paaugstināts holesterīna līmenis,
- paaugstināts aizkuņģa dziedzera amilāzes (gremošanas enzīma) līmenis.

Bieži sastopamas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem**:

- ēstgribas zudums,
- izsitumi,
- nieze (*pruritus*),
- vemšana,
- sāpes vai diskomforta sajūta vēderā,
- ķermeņa masas pieaugums,
- meteorisms,
- miegainība,
- miega traucējumi,
- dīvaini sapņi,
- enerģijas trūkums (*nogurums*),
- depresija (dziļu bēdu un nevērtības sajūta),
- nomākts garastāvoklis,
- trauksme,
- mutes sausums.

Bieži sastopamas blakusparādības, kas var parādīties asins analīzēs:

- paaugstināts muskuļos izstrādāto enzīmu (kreatīnfosfokināzes) līmenis,
- samazināts trombocītu, kas piedalās asinsrecē, skaits,
- mazs balto asins šūnu skaits,
- pazemināts hemoglobīna līmenis,
- paaugstināts triglicerīdu (taukvielu veida) līmenis,
- paaugstināts lipāzes (enzīma, kas piedalās tauku šķelšanā) līmenis,
- paaugstināts bilirubīna (aknu darbības rādītāja) līmenis asinīs.

Retāk sastopamas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem**:

- alerģiska (*paaugstinātas jutības*) reakcija (skatīt „alerģiskas reakcijas” šajā sadaļā iepriekš),
- aknu iekaisums (*hepatīts*),
- pašnāvības idejas un uzvedība (īpaši pacientiem, kam agrāk bijusi depresija vai psihiski traucējumi),
- panikas lēkme,
- locītavu sāpes,
- muskuļu sāpes.

Reti sastopamas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem**:

- aknu mazspēja (iespējamās pazīmes ir ādas un acs baltumu dzelte vai neparasti tumšs urīns),
- pašnāvība (īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi).

→ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas jebkādi psihiskās veselības traucējumi (skatīt arī informāciju par citiem psihiskās veselības traucējumiem iepriekš).

Nav zināmi

Biežumu nav iespējams noteikt pēc pieejamajiem datiem:

- iekaisuma vai infekcijas pazīmes vai simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi, svīšana (*imūnās reaktivācijas sindroms*).

Citas iespējamās blakusparādības

Cilvēkiem, kuri lieto kombinēto terapiju HIV ārstēšanai, var rasties citas blakusparādības.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu infekciju (*oportūnistisku infekciju*) rašanās iespējamība. Infekcijas simptomi var parādīties, kad jau esoša, “slēpta” infekcija atkal uzliesmo, organismam ar to cīnoties. Simptomi parasti ietver **drudzi** un kādu no šādiem simptomiem:

- galvassāpes,
- vēdera sāpes,
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos, imūnsistēmai nostiprinoties, tā var uzbrukt arī veselīgiem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad sāka zāļu lietošana HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:

- sirdsklauves (ātri vai neritmiski sirdspuksti) vai trīce,
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums),
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un virzās uz rumpi.

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi vai Jūs pamanāt jebkuru no iepriekš minētajiem simptomiem:

→ **nekavējoties informējiet par to ārstu.** Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

Sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tās gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kuri kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kuri vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kuri lieto alkoholu;
- kuriem ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kuriem ir palielināta ķermeņa masa.

Osteonekrozes pazīmes ir šādas:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana locītavās (īpaši gūžās, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

→ **ziņojiet par to savam ārstam.**

Ietekme uz ķermeņa masu, lipīdu un glikozes līmeni asinīs

HIV terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas ir daļēji saistīts ar veselības atjaunošanos un dzīvesveidu, un dažkārt saistīts ar zāļu pret HIV ietekmi. Jūsu ārsts veiks pārbaudes, lai noteiktu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Juluca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Neizņem mitruma saistītāju.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Juluca satur

- Aktīvās vielas ir dolutegravīrs un rilpivirīns. Katra tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un rilpivirīna hidrochlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, povidons (K29/32), cietes nātrija glikolāts, nātrija steirilfumarāts, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons (K30), polisorbāts 20, silicificēta mikrokristāliska celuloze, daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172). Skatīt 2. punktā “Nelietojiet Juluca šādos gadījumos” un “Juluca satur laktozi”.
- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Juluca ārējais izskats un iepakojums

Juluca apvalkotās tabletes ir rozā, ovālas, abpusēji izliktas tabletes ar iespaidumu „SV J3T” vienā pusē.

Apvalkotās tabletes ir pudelītēs, kas noslēgtas ar bērnam neatveramu vāciņu. Katrā pudelītē ir 30 apvalkoto tablešu un mitruma saistītājs mitruma mazināšanai. Kad pudelīte atvērta, mitruma saistītājam jāpaliek pudelītē, to nedrīkst izņemt. Pieejams arī vairāku kastīšu iepakojums ar 90 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 30 apvalkotajām tabletēm). Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.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: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.