

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Juluca 50 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg rilpivirine.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 52 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli roża, ovali, bikonvessi, madwar 14 x 7 mm, imnaqqxa b'“SV J3T” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Juluca huwa indikat għall-kura ta' infezzjoni ta' virus ta' tip 1 tal-immunodeficijenza umana (HIV-1) f'adulti li huma viroloġikament soppressi (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fuq reġimenen antiretrovirali stabbli għal tal-inqas sitt xhur bl-ebda storja ta' insufficijenza viroloġika u bl-ebda reżistenza magħrufa jew issuspettata għal xi inibitur ta' traskriptażi inversi mhux nukleosidu jew inibitur ta' integrase (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dolutegravir/rilpivirine għandu jingħata b'riċetta minn tobba esperjenzati fil-ġestjoni ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Juluca hija pillola waħda darba kuljum. Il-pillola għandha tittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Preparazzjonijiet separati ta' dolutegravir jew rilpivirine huma disponibbli f'każijiet fejn huwa indikat twaqqif jew aġġustament fid-doża ta' waħda mis-sustanzi attivi (ara sezzjoni 4.5). F'dawn il-każijiet, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Juluca, il-pazjent għandu jiehu d-doża li qabeż mal-ikel malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx trid tittiehed fi żmien 12-il siegħa. Jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed fi żmien 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ħa dolutegravir/rilpivirine, għandha tittiehed pillola oħra ta' dolutegravir/rilpivirine mal-ikel. Jekk pazjent jirremetti iktar minn 4 sigħat wara li jkun ħa

dolutegravir/rilpivirine , il-pazjent m'għandux għalfejn jiehu doża oħra ta' dolutegravir/rilpivirine sad-doża regolament skedata li jmiss.

Anzjani

Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' Juluca f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. M'hemm ebda evidenza li pazjenti anzjani jeħtieġu doża differenti minn pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju, dolutegravir/rilpivirine għandhom jintużaw b'kawtela, peress li l-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma jistgħu jiżdiedu minhabba d-disfunzjoni renali (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'individwi li jirċievu dijalizi għalkemm l-emodjalizi jew id-dijalizi peritoneali mhumiex mistennija li jaffettwaw l-espożizzjoni ta' dolutegravir jew rilpivirine (ara sezzjoni 5.2).

Inbedoliment tal-fwied

Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (punteġġ Child-Pugh A jew B). Dolutegravir/rilpivirine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied severi (punteġġ Child-Pugh C); għalhekk, dolutegravir/rilpivirine mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Juluca fit-tfal u fl-adolesxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Juluca għandu jittiehed b'mod orali, darba kuljum, **mal-ikel** (ara sezzjoni 5.2). Huwa rakkomandat li l-pillola miksija b'rita tinbela' shiha mal-ilma u ma tintmagħadx jew titfarrak.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin:

- fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine);;
- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin;
- rifampicin, rifapentine;
- inibituri tal-pompa tal-proton, bħal omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole;
- dexamethasone sistemiku, hlief bħala kura b'doża waħda;
- St John's wort (*Hypericum perforatum*).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'dolutegravir, u kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż reazzjonijiet severi tal-fwied. dolutegravir/rilpivirine għandu jitwaqqaf immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż, iżda mhux limitati għal, raxx severi jew raxx akkumpanjat minn zieda fl-enzimi tal-fwied, deni, telqa ġenerali, għeja, ugiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet

fil-ħalq, konguntivite, edema fil-wieċ, eosinofilja, angjoedema). L-istat kliniku li jinkludi aminotransferases tal-fwied u bilirubina għandu jiġi ssorveljat. Id-dewmien fil-waqfien tal-kura b'dolutegravir/rilpivirine wara l-bidu ta' sensittività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjonijiet allergiċi ta' periklu għall-ħajja.

Parametri tal-piż u parametri metabolici

Tista' ssehh zieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u tal-glukożju fid-demm matul it-terapija antiretrovirali. Bidliet bħal dawn jistgħu jkunu parzjalment marbuta mal-kontroll tal-marda u mal-istil tal-ħajja. Għal-lipidi u l-piż, hemm, f'xi każijiet, evidenza ta' effett tat-trattament. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u l-glukożju fid-demm, issir referenza għal-linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq klinikament.

Kardjovaskulari

B'dożi supra-terapewtiċi (75 mg u 300 mg darba kuljum), rilpivirine ġie assoċjat ma' titwil fl-intervall tal-QTc tal-elettrokardjogramma (ECG) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Rilpivirine bid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum mhuwiex assoċjat ma' effett klinikament rilevanti fuq il-QTc. Dolutegravir/rilpivirine għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali b'riskju magħruf għal Torsade de Pointes.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li dolutegravir/rilpivirine ma jikkurax infezzjoni tal-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fil-kura ta' dan il-mard assoċjat mal-HIV.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (inkluż użu ta' kortikosteroidi, bisfosfonati, il-konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indici tal-massa tal-ġisem oġhla), ġew irrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikolarment f'pazjenti b'mard avanzat tal-HIV u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

Pazjenti b'epatite B jew Ċ

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite B. It-tobba għandhom jirreferu għal-linji gwida attwali ta' kura għall-ġestjoni ta' infezzjoni tal-HIV f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-virus tal-epatite B. Hemm *data* disponibbli limitata f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite Ċ. Ġiet osservata inċidenza oġhla ta' elevazzjonijiet tal-kimika tal-fwied (Grad 1) f'pazjenti kkurati b'dolutegravir u rilpivirine koinfettati bl-epatite Ċ meta mqabbla ma' daww li ma kinux koinfettati. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite B u/jew Ċ.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn

Dolutegravir/rilpivirine m'għandux jingħata ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għall-kura ta' HIV (ara sezzjoni 4.5).

Juluca m'għandux jittiehed ma' kwalunkwe prodott mediċinali ieħor li fih dolutegravir jew rilpivirine, hlief fil-kas tat-tehid flimkien ma' rifabutin (ara sezzjoni 4.5).

Antagonisti tar-riċettur H₂

Dolutegravir/rilpivirine m'għandux jingħata flimkien fl-istess hin ma' antagonisti tar-riċettur H₂. Dawn il-prodotti mediċinali huma rakkomandati li jingħataw 12-il siegħa qabel jew 4 siegħat wara dolutegravir/rilpivirine (ara sezzjoni 4.5).

Antaċidi

Dolutegravir/rilpivirine m'għandux jingħata flimkien fl-istess hin ma' antaċidi. Dawn il-prodotti mediċinali huma rakkomandati li jingħataw 6 sigħat qabel jew 4 sigħat wara dolutegravir/rilpivirine (ara sezzjoni 4.5).

Supplimenti u multivitamini

Supplimenti tal-kalċju jew tal-ħadid, jew multivitamini għandhom jingħataw flimkien fl-istess hin ma' dolutegravir/rilpivirine, mal-ikel. Jekk supplimenti tal-kalċju jew tal-ħadid, jew il-multivitamini ma jkunux jistgħu jittieħdu fl-istess hin ma' dolutegravir/rilpivirine, dawn is-supplimenti huma rakkomandati li jingħataw 6 sigħat qabel jew 4 sigħat wara t-teħid ta' dolutegravir/rilpivirine (ara sezzjoni 4.5).

Metformin

Dolutegravir żied il-konċentrazzjonijiet ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jinbeda u jitwaqqaf l-għoti ta' dolutegravir/rilpivirine flimkien ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.5). Metformin jiġi eliminat mill-kliewi u għalhekk, huwa ta' importanza li tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliewi meta jingħata flimkien ma' dolutegravir/rilpivirine. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' stadju 3a [CrCl] 45– 59 mL/min) u huwa rakkomandat approċċ b'kawtela. Għandu jiġi kkunsidrat ħafna tnaqqis tad-doża ta' metformin.

Sindrome ta' Rikostituzzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa meta tinbeda terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u jikkawżaw kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn Ċitomegalovirus, infezzjonijiet b'mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali u Pneumocystis jirovecii pneumonia. Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda l-kura fejn meħtieġa. Ġew irrapportati wkoll li seħħew disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) fl-ambjent ta' rikostituzzjoni immuni, madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bosta xhur wara l-bidu tal-kura.

Eċċipienti

Juluca fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' lactase totali, jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenżjalment 'ħielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Juluca huwa intiż għall-użu bħala reġimenen komplut għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV-1 u m'għandux jingħata ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għall-kura ta' HIV. Għalhekk, informazzjoni dwar interazzjonijiet bejn il-mediċini ma' prodotti antiretrovirali oħra mhijiex ipprovduta. Juluca fih dolutegravir u rilpivirine, għalhekk, kwalunkwe interazzjoni identifikata ma' dawn is-sustanzi attivi hija rilevanti għal Juluca. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir u rilpivirine

Dolutegravir jiġi eliminat prinċipalment permezz tal-metaboliżmu minn uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 (UGT). Dolutegravir huwa wkoll substrat ta' UGT1A3, UGT1A9, ċitokromu P450 (CYP)3A4, P-glycoprotein (P-gp), u proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP) għalhekk, prodotti mediċinali li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir u jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir (ara Tabella 1). L-għoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine u

prodotti mediċinali oħra li jinibixxu dawn l-enzimi jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir (ara Tabella 1).

L-assorbiment ta' dolutegravir jitnaqqas minn ċerti prodotti mediċinali kontra l-aċidi (ara Tabella 1).

Rilpivirine jiġi primarjament metabolizzat minn CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu CYP3A jistgħu għaldaqstant jaffettwaw it-tneħħija ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.2). L-għoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet fil-plażma mnaqqs ta' rilpivirine, li jista' jnaqqas tal-effett terapewtiku ta' dolutegravir/rilpivirine (ara Tabella 1). L-għoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A jista' jirriżulta f'żieda f'konċentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' rilpivirine (ara Tabella 1). F'pazjenti b'indeboliment sever renali jew mard renali fl-aħħar stadju, l-għoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' inibitur qawwi ta' CYP3A għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku jista' jirriżulta f'żieda f'konċentrazzjonijiet fil-plażma mnaqqs ta' rilpivirine li jistgħu potenzjalment inaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir/rilpivirine .

Effett ta' dolutegravir u rilpivirine fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Abbażi ta' *data in vivo* u/jew *in vitro*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' kwalunkwe enzima jew trasportatur magħguri bħal CYP3A4, CYP2C9 u P-gp (għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 5.2)

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportatur tal-ketajin renali organiku 2 (OCT2, organicketajin transporter 2) u t-trasportatur ta' diversi mediċini u estrużjoni tat-tossini 1 (MATE1). *In vivo*, ġie osservat tnaqqis ta' 10-14 % ta' tneħħija tal-kreatinina (frazzjoni tas-sekrezzjonijiet hija dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OCT2 u/jew MATE1 (eż. fampridine [magħruf ukoll bħala dalfampridine], metformin) (ara Tabella 1 u sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

In vitro, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi ta' teħid mill-kliwi, it-trasportaturi anijoniċi organiċi (OAT)1 u OAT3. Abbażi tan-nuqqas ta' effett fuq il-farmakokinetika *in vivo* tas-substrat OAT tenofovir, l-inibizzjoni *in vivo* ta' OAT1 mhijiex probabbli. L-inibizzjoni ta' OAT3 ma ġietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OAT3.

Rilpivirine 25 mg darba kuljum mhuwiex probabbli li jkollu effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn enzimi ta' CYP.

Rilpivirine jinibixxi P-gp *in vitro* (IC_{50} hi 9.2 μ M). Fi studju kliniku, rilpivirine ma affettwax sinifikament il-farmakokinetika ta' digoxin. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż kompletament li rilpivirine jista' jżid l-esponiment għal prodotti mediċinali oħra li jiġu ttrasportati minn P-gp li huma iktar sensittivi għal inibizzjoni ta' P-gp intestinali, eż. dabigatran etexilate.

Rilpivirine hu inibitur *in vitro* tat-trasportatur MATE-2K b' IC_{50} ta' < 2.7 nM. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' din is-sejba mhumiex magħrufa attwalment.

Tabella ta' interazzjonijiet

L-interazzjonijiet magħżula u teoretiċi bejn dolutegravir, rilpivirine u prodotti mediċinali mogħtija flimkien huma elenkati f'Tabella 1.

(żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis huwa indikat bħala "↓", l-ebda bidla hija indikata bħala "↔", erja taħt il-kurva konċentrazzjoni kontra l-ħin bħala "AUC", konċentrazzjoni osservata massima bħala " C_{max} ", konċentrazzjoni minima osservata bħala " C_{min} ", konċentrazzjoni fl-aħħar tal-intervall tad-dożaġġ bħala " C_T ").

Tabella 1: Interazzjonijiet Mediċinali

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
Sustanzi attivi antivirali		
Tenofovir disoproxil / Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Mhemmx bżonn ta' Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Tenofovir disoproxil / Rilpivirine ^{1,2}	Tenofovir ↔ Rilpivirine AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Tenofovir alafenamide / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Tenofovir alafenamide / Rilpivirine ¹	Rilpivirine ↔	
Lamivudine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Lamivudine/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Ma ġiex studjat)	
Entecavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Entecavir/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Ma ġiex studjat)	
Daclatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Daclatasvir/ Rilpivirine	Daclatasvir ↔ Rilpivirine ↔	
Simeprevir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Simeprevir/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔	

	Simeprevir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10%	
Sofosbuvir / Dolutegravir¹ Sofosbuvir / Rilpivirine	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat) Rilpivirine ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21% Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutegravir¹ Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirine	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat) Rilpivirine ↔ AUC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3% Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1% Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% C_{max} ↓ 4% Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir ↔ AUC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir¹ Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirine	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat) Rilpivirine ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

	$C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$	
Ribavirin/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Ribavirin/ Rilpivirine	Rilpivirine $\leftrightarrow$ (Ma ġiex studjat)	
Sustanzi attivi oħra		
<i>Antiarritmiċi</i>		
Digoxin/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Digoxin/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine $\leftrightarrow$ Digoxin AUC $\leftrightarrow$ C_{min} MA $C_{max} \leftrightarrow$	
<i>Prodotti antitkonvulsivi</i>		
Carbamazepine/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% $C\tau$ ↓ 73%	Indutturi metaboliċi jistgħu jnaqqsu sinifikament il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dolutegravir/rilpivirine, b'hekk jirriżultaw f'telf tal-effett terapewtiku. L-ġhoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' dawn l-indutturi metaboliċi huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine/ Rilpivirine	Rilpivirine↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A).	
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis minhabba l-induzzjoni ta' enzimi ta' UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni tnaqqis simili fl-esponiment kif osservat b'carbamazepine.	Indutturi metaboliċi jistgħu jnaqqsu sinifikament il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dolutegravir/rilpivirine, b'hekk jirriżultaw f'telf tal-effett terapewtiku. L-ġhoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' dawn l-indutturi metaboliċi huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital/ Rilpivirine	Rilpivirine ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A).	
<i>Antifungali ta' azole</i>		
Ketoconazole/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Ketoconazole/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine AUC ↑ 49% C_{min} ↑ 76% C_{max} ↑ 30%	

	(inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A). Ketoconazole AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (induzzjoni ta' CYP3A minhabba doża għolja ta' rilpivirine fl-istudju).	
Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole Voriconazole/ Dolutegravir Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole Voriconazole/ Rilpivirine	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat) Rilpivirine ↑ Ma ġiex studjat. Jista' jikkawża żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (inibizzjoni ta' enzimi ta' CYP3A).	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Prodotti erbali</i>		
St. John's wort/Dolutegravir St. John's wort/ Rilpivirine	Dolutegravir ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis minhabba l-induzzjoni ta' enzimi ta' UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni tnaqqis simili fl-esponiment kif osservat b'carbamazepine. Rilpivirine ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A).	L-ġhoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine. Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' dolutegravir/rilpivirine. L-ġhoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' St. John's wort huwa kontrindikati (ara sezzjoni 4.3).
<i>Imblokkaturi tal-kanal tal-potassju</i>		
Fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine)/ Dolutegravir	Fampridine ↑	L-ġhoti flimkien ta' dolutegravir għandu l-potenzjal li jikkawża aċċessjonijiet minhabba koncentrazzjoni miżjuda ta' fampridine fil-plażma permezz tal-inibizzjoni tat-trasportatur OCT2; l-ġhoti flimkien ma ġiex studjat. L-ġhoti flimkien ta' fampridine ma' dolutegravir/rilpivirine huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
<i>Inibituri tal-pompa tal-proton</i>		
Omeprazole Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	L-ġhoti flimkien jista' jnaqqas konsiderevolemta il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' rilpivirine. Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' dolutegravir/rilpivirine. L-ġhoti flimkien ta'

Esomeprazole/ Dolutegravir		dolutegravir/rilpivirine ma' inibituri tal-pompa tal-proton huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Omeprazole/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (assorbiment imnaqqas minhabba zieda fil-pH gastriku).	
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole/ Rilpivirine	Omeprazole AUC ↓ 14% C _{min} MA C _{max} ↓ 14% Rilpivirine ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (assorbiment imnaqqas minhabba zieda fil-pH gastriku).	
<i>Antagonisti tar-riċettur H₂</i>		
Famotidine Cimetidine Nizatidine Ranitidine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Il-kombinazzjoni ta' dolutegravir/rilpivirine u antagonisti tar-riċettur H ₂ għandha tintuża b'kawtela partikulari. Għandhom jintużaw biss l-antagonisti tar-riċettur H ₂ li jistgħu jingħataw darba kuljum.
Famotidine/ Rilpivirine ^{1,2} doża waħda ta' 40 mg meħuda 12-il siegħa wara rilpivirine	Rilpivirine AUC ↓ 9% C _{min} MA C _{max} ↔	L-antagonisti tar-riċettur H ₂ għandhom jittiehdu f'hin 'il bogħod sew mill-ġhoti ta' dolutegravir/rilpivirine (minimu ta' 4 sigħat wara jew 12-il siegħa qabel)
Famotidine/ Rilpivirine ^{1,2} doża waħda ta' 40 mg li tittiehed sagħtejn qabel rilpivirine	Rilpivirine AUC ↓ 76% C _{min} MA C _{max} ↓ 85% (assorbiment imnaqqas minhabba zieda fil-pH gastriku).	
Famotidine/ Rilpivirine ^{1,2} doża waħda ta' 40 mg meħuda 4 sigħat qabel rilpivirine	Rilpivirine AUC ↑ 13% C _{min} MA C _{max} ↑ 21%	
Cimetidine Nizatidine Ranitidine/ Rilpivirine	Rilpivirine ↓	

	Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (assorbiment imnaqqas minhabba żieda fil-pH gastriku).	
Antaċidi u supplimenti		
Antaċidi (eż., aluminium magnesium hydroxide, u/jew calcium cardonate)/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% (Irbit kumpless ma' joni polivalenti).	Il-kombinazzjoni ta' dolutegravir/rilpivirine u antaċidi għandha tintuża b'kawtela partikulari. L-antaċidi għandhom jittiehdu f'hin 'il bogħod sew mill-ghoti ta' dolutegravir/rilpivirine (minimu ta' 6 sigħat qabel jew 4 sigħat wara).
Antaċidi (eż., aluminium magnesium hydroxide, u/jew calcium cardonate)/Rilpivirine	Rilpivirine ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine (assorbiment imnaqqas minhabba żieda fil-pH gastriku).	
Supplimenti tal-kalċju/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Irbit kumpless ma' joni polivalenti).	Il-kombinazzjoni ta' dolutegravir/rilpivirine u supplimenti għandhatintuża b'kawtela partikulari. Supplimenti tal-kalċju, supplimenti tal-ħadid jew multivitamini għandhom jingħataw flimkien fl-istess hin ta' dolutegravir/rilpivirine mal-ikel.
Supplimenti tal-ħadid/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Irbit kumpless ma' joni polivalenti).	
Multivitamina/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Irbit kumpless ma' joni polivalenti).	
Kortikosteroidi		
Prednisone/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Prednisone/Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Ma ġiex studjat)	
Dexamethasone/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	L-ghoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine. Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' dolutegravir/rilpivirine. L-ghoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' dexamethasone sistemiku huwa kontraindikata (hlief bħala doża
Dexamethasone/Rilpivirine	Rilpivirine ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis fil-	

(sistemiku, hlief għal użu b'doża waħda)	konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine dipendenti fuq id-doża (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A).	waħda) ara sezzjoni 4.3. Għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi, partikularment għall-użu fit-tul.
<i>Antidiġabetiċi</i>		
Metformin/ Dolutegravir ¹	Metformin ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jinbeda u jitwaqqaf l-għoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' dolutegravir, minhabba r-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat minhabba żieda fil-konċentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
Metformin/ Rilpivirine ¹	Metformin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antimikobatteriċi</i>		
Rifampicin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induzzjoni ta' enzimi ta' UGT1A1 u CYP3A).	L-għoti flimkien jista' jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine. Dan jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' dolutegravir/rilpivirine. L-għoti flimkien ta' dolutegravir/rilpivirine ma' rifampicin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifampicin/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (induzzjoni ta' enzimi ta' CYP3A). Rifampicin AUC ↔ C _{min} MA C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9% C _{min} MA C _{max} ↔	
Rifabutin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induzzjoni ta' enzimi ta' UGT1A1 u CYP3A).	L-għoti flimkien aktarx jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (induzzjoni tal-enzimi ta' CYP3A). Meta Juluca jingħata flimkien ma' rifabutin, għandha tittiehed pillola addizzjonali ta' 25 mg ta' rilpivirine kuljum fl-istess hin ma' Juluca, sakemm jibqa' jingħata flimkien ta' rifabutin (hemm disponibbli formulazzjoni separata ta' rilpivirine għal dan l-aġġustament fid-doża, ara sezzjoni 4.2).
Rifabutin/ Rilpivirine ¹ 300 mg darba kuljum ²	Rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	

300 mg darba kuljum (+ 25 mg darba kuljum rilpivirine)	Rilpivirine AUC ↓ 42% C _{min} ↓ 48% C _{max} ↓ 31%	
300 mg darba kuljum (+ 50 mg darba kuljum rilpivirine)	Rilpivirine AUC ↑ 16%* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43%* * meta mqabbel ma’ 25 mg darba kuljum rilpivirine wahdu (induzzjoni ta’ enzimi ta’ CYP3A).	
Rifapentine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma ġiex studjat)	L-ghoti flimkien jista’ jikkawża tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta’ rilpivirine. Dan jista’ jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta’ dolutegravir/rilpivirine (induzzjoni ta’ enzimi ta’ CYP3A). L-ghoti flimkien ta’ dolutegravir/rilpivirine ma’ rifapentine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine/ Rilpivirine	Rilpivirine ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta’ rilpivirine.	
Antimalarjali		
Artemether/ Lumefantrine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Il-kombinazzjoni ta’ dolutegravir/rilpivirine u artemether/lumefantrine għandha tintuża b’kawtela.
Artemether/ Lumefantrine/ Rilpivirine	Rilpivirine ↓ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni esponiment imnaqqas ta’ rilpivirine. (induzzjoni ta’ enzimi ta’ CYP3A).	
Atovaquone/ Proguanil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża.
Atovaquone/ Proguanil/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Ma ġiex studjat).	
Antibijotiċi macrolide		
Clarithromycin Erythromycin /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Fejn ikun possibbli, għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi bħal azithromycin.
Clarithromycin Erythromycin /Rilpivirine	Rilpivirine ↑ Ma ġiex studjat. Huwa mistenni esponiment miżjud ta’ rilpivirine (inibizzjoni ta’ enzimi ta’ CYP3A).	
Kontraċettivi orali		

Ethinyl estradiol (EE)¹ u Norelgestromin (NGMN)¹ / Dolutegravir Ethinyl estradiol (EE)¹ u Norethindrone¹/ Rilpivirine	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% Rilpivirine ↔* EE ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17% Norethindrone ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ *abbaži ta' kontrolli storiċi.	Dolutegravir jew rilpivirine ma biddlux il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' ethinyl estradiol u norelgestromin (dolutegravir) jew norethindrone (rilpivirine) sa limitu klinikament rilevanti. Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali meta jingħataw flimkien ma' Juluca.
<i>Analġeżiċi</i>		
Methadone/ Dolutegravir¹ Methadone / Rilpivirine¹	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_τ ↓ 1% Rilpivirine: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* R(-) methadone: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14% *abbaži ta' kontrolli storiċi.	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża meta methadone tibda tingħata flimkien ta' ma' dolutegravir/rilpivirine. Madankollu, il-monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għax it-terapija ta' manteniment b'methadone jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata f'xi pazjenti.
Paracetamol/ Dolutegravir Paracetamol / Rilpivirine^{1,2}	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat) Rilpivirine AUC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C_{min} MA C_{max} ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Antikoagulanti</i>		
Dabigatran etexilate/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Il-kombinazzjoni ta' dolutegravir/rilpivirine u dabigatran etexilate għandha tintuża b'kawtela.

Dabigatran etexilate/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ Ma ġiex studjat. Dabigatran etexilate ↑ Ma jistax jiġi eskluż riskju għal żidiet fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran (inibizzjoni ta' P-gp intestinali).	
<i>Inibituri ta' HMG CO-A reductase</i>		
Atorvastatin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Atorvastatin/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorvastatin AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
<i>Inibituri ta' phosphodiesterase tip 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil / Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Sildenafil/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C _{min} MA C _{max} ↔	
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ma ġiex studjat)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Ma ġiex studjat)	

¹ L-interazzjoni bejn dolutegravir u/jew rilpivirine u l-prodott mediċinali ġiet evalwata fi studju kliniku. L-interazzjonijiet l-oħra bejn il-mediċini murija kollha huma mbassra.

² Dan l-istudju ta' interazzjoni twettaq b' doża oġġla mid-doża rakkomandata għal rilpivirine billi ġie vvalutat l-effett massimu fuq il-prodott mediċinali mogħti flimkien.
MA = Mhux applikabbli

Prodotti mediċinali li jtawlu l-QT

Hemm informazzjoni disponibbli limitata dwar il-potenzjal għal interazzjoni farmakodinamika bejn rilpivirine u prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall tal-QTc tal-ECG. Fi studju ta' individwi b'saħħithom, dożi supratherapewtiċi ta' rilpivirine (75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum) intwerew li jtawlu l-

intervall tal-QTc tal-ECG (ara sezzjoni 5.1). Dolutegravir/rilpivirine għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodott mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Waqt it-tqala, ġew osservati esponimenti aktar baxxi ta' dolutegravir u rilpivirine (ara sezzjonijiet 5.1, 5.2). F'studji ta' fażi 3, esponiment aktar baxx ta' rilpivirine, simili għal dak li jsehh fit-tqala, ġie assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' falliment viroloġiku. L-użu ta' Juluca waqt it-tqala mhuwiex rakkomandat.

Ammont kbir ta' data dwar nisa tqal (aktar minn 1000 riżultat espost) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva jew fetu/neonatali assoċjata ma' dolutegravir. Ammont moderat ta' data dwar nisa tqal (bejn 300-1000 riżultat tat-tqala) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva jew fetu/trabi ta' rilpivirine.

M'hemm l-ebda jew ammont limitat (inqas minn 300 riżultat espost) mill-użu ta' din il-kombinazzjoni doppja fit-tqala.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija doppja b' dolutegravir + rilpivirine ma ġewx studjati waqt it-tqala. Żewġ studji kbar ta' sorveljanza tar-riżultat tat-twelid (aktar minn 14,000 riżultat tat-tqala) fil-Botswana (Tsepamo) u Eswatini, u sorsi oħra, ma jindikawx riskju akbar għal difetti fit-tubu newrali wara espożizzjoni għal dolutegravir.

L-inċidenza tad-difetti tat-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ għal kull 1,000 twelid ħaj (0.05-0.1%).

Data mill-istudju Tsepamo ma turi l-ebda differenza sinifikanti fil-prevalenza ta' difetti fit-tubu newrali (0.11%) fi trabi li ommijethom kienu qed jiehdu dolutegravir fil-konċepiment (aktar minn 9,400 espożizzjoni) meta mqabbla ma' daww li kienu qed jiehdu korsijiet antiretrovirali li ma fihomx dolutegravir fil-konċepiment (0.11%), jew meta mqabbla ma' nisa mingħajr HIV (0.07%).

Data mill-istudju Eswatini turi l-istess prevalenza ta' difetti fit-tubu newrali (0.08%) fi trabi li ommijethom kienu qed jiehdu dolutegravir fil-konċepiment (aktar minn 4,800 espożizzjoni), bħal trabi ta' nisa mingħajr HIV (0.08%).

Data analizzata mir-Registru ta' Tqala Antiretrovirali (APR) ta' aktar minn 1000 tqala bi trattament ta' dolutegravir fl-ewwel trimestru u ta' bejn 300-1000 tqala bi trattament ta' rilpivirine fl-ewwel trimestru ma tindikax riskju miżjud ta' difetti kbar fit-twelid b' dolutegravir jew rilpivirine meta mqabbla mar-rata ta' sfond jew nisa bl-HIV. M'hemmx jew hemm ammont limitat ta' data tal-APR (inqas minn 300 espożizzjoni tat-tqala) bl-użu ta' dolutegravir + rilpivirine f' nisa tqal.

Fi studji dwar it-tossiċoloġija riproduttiva f'annimali b' dolutegravir, ma ġie identifikat l-ebda riżultat avvers fuq l-iżvilupp, inkluż difetti fit-tubu newrali. Għal rilpivirine, studji fuq l-annimali ma jindikawx tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Fil-bniedem, dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta. F' nisa tqal li qed jgħixu bl-HIV, il-konċentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilicali tal-fetu kienet madwar 1.3 darbiet aktar meta mqabbla mal-konċentrazzjoni periferali fil-plażma tal-omm.

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq it-trabi ta' twelid.

Treddigh

Mhux magħruf jekk rilpivirine jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* tossikoloġika disponibbli f'annimali wriet li kien hemm l-eliminazzjoni ta' rilpivirine fil-ħalib. Dolutegravir jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħira (ġie muri proporzjon medjan ta' dolutegravir fil-ħalib tas-sider għal dak fil-plażma tal-omm ta' 0.033). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fit-trabi ta' twelid.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' dolutegravir jew rilpivirine fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa. Studji f'annimali ma jurux effetti klinikament rilevanti fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Juluca m'għandu ebda jew ftit li xejn ta' effett fuq il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-għeja, l-isturdament u n-nghas ġew irrappurtati waqt il-kura bil-komponenti ta' Juluca. Wieħed għandu jzomm f'moħħu l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Juluca meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq jew juża magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti b'Juluca (minn studji kliniċi – ara sezzjoni 5.1) kienu dijarea (2%) u wġiġh ta' ras (2%).

Ir-reazzjoni avversa l-aktar severa, relatata mal-kura b'dolutegravir (minn studji kliniċi miġbura minn Fażi IIb u Fażi III), li dehret f'pazjent individwali kienet reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li inkludiet raxx u effetti severi fuq il-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Is-sorsi ta' informazzjoni għad-*database* ta' sigurtà jinkludu 2 studji *open-label* identiċi magħmula b'mod arbitrarju SWORD-1 u SWORD-2 (ara sezzjoni 5.1), għabra ta' studji minn komponenti individwali u mill-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew ikkunsidrati tal-inqas possibbilment relatati mal-kura bil-komponenti ta' Juluca minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f'Tabella 2 skont is-sistema tal-ġisem, il-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi għal Juluca abbażi ta' studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'Juluca u l-komponenti individwali tiegħu

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)	Kategorija ta' frekwenza ¹	Reazzjonijiet avversi għal medicina
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:	komuni	għadd imnaqqas taċ-ċelluli bojod tad-demem emoglobina mnaqqsa għadd imnaqqas tal-pjastrini
	mhux magħruf	anemija sideroblastika ²

Disturbi fis-sistema immuni	mhux komuni	sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4)
	mhux magħruf	sindrome ta' rikostituzzjoni immuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni ħafna	kolesterol totali miżjud (fi stat sajjem) kolesterol LDL miżjud (fi stat sajjem)
	komuni	nuqqas ta' aptit trigliceridi miżjuda (fi stat sajjem)
Disturbi psikjatriċi	komuni ħafna	insomnja
	komuni	holm anormali dipressjoni disturbi tal-irqad burdata dipressanti ansjetà
	mhux komuni	formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju jew tentattiv ta' suwiċidju (partikularment f'pazjenti bi storja preeżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku), attakk ta' paniku
	rari	suwiċidju rrealizzat (speċjalment f'pazjenti b'passat mediku eżistenti minn qabel ta' dipressjoni jew mard psikjatriku)
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni ħafna	uġiġħ ta' ras sturdament
	komuni	ngħas
Disturbi gastro-intestinali	komuni ħafna	nawsja amylase pankreatika miżjuda dijarea
	komuni	uġiġħ addominali remettar gass fl-istonku lipase miżjuda skumdità fl-addome uġiġħ addominali ta' fuq ħalq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni ħafna	transaminases miżjuda elevazzjonijiet ta' alanine aminotransferase (ALT) u/jew aspartate aminotransferase (AST)
	komuni	bilirubina miżjuda
	mhux komuni	epatite
	rari	insuffiċjenza akuta tal-fwied ³

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni	raxx prurite
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	mhux komuni	artralġja majalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni	għeja
Investigazzjonijiet	komuni	żidiet ta' creatine phosphokinase (CPK), żieda fil-piż
¹ Il-frekwenzi huma assenjati abbażi tal-frekwenzi massimi osservati miġbura fl-istudji SWORD jew l-istudji bil-komponenti individwali ² Anemija sideroblastika reversibbli għet irrappurtata b'reġimi li fihom dolutegravir. Il-kontribut ta' dolutegravir f'dawn il-każijiet mhux ċar. ³ Din ir-reazzjoni avversa għet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' dolutegravir flimkien ma' ARVs oħra. Il-kategorija ta' frekwenza "rari" għet stmata abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq.		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tibdil fil-bijokimiċi tal-laboratorju

Dolutegravir jew rilpivirine ġew assoċjati ma' żidiet fil-kreatinina fis-serum li sehhew fl-ewwel ġimgħa ta' kura meta mogħtija ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra. Żidiet fil-kreatinina fis-serum sehhew fi żmien l-ewwel erba' ġimgħat ta' kura b' dolutegravir/rilpivirine u dawn baqgħu stabbli matul 148 ġimgħa. Wara 148 ġimgħa ta' kura għet osservata bidla medja mil-linja bażi ta' 9.86 µmol/L (SD 10.4 µmol/L). Dan it-tibdil huma relatat mal-inibizzjoni ta' trasport attiv, u mhuwiex ikkunsidrat li huwa klinikament rilevanti peress li dan ma jirriflettix bidla fil-filtrazzjoni glomerulari.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli tal-lipidi u l-glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie identifikat l-ebda sintomu jew sinjal speċifiku wara doża eċċessiva akuta b' dolutegravir jew rilpivirine minbarra daww elenkati bħala reazzjonijiet avversi.

Ġestjoni ulterjuri għandha ssir kif indikat klinikament jew kif rakkomandat miċ-ċentru tal-avvelenament nazzjonali, fejn disponibbli. M'hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva ta' dolutegravir/rilpivirine. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi kkurat b' monitoraġġ xieraq, inkluż monitoraġġ ta' sinjali vitali u ECG (intervall tal-QT), kif meħtieġ. Peress li dolutegravir u rilpivirine jehlu ħafna mal-proteini tal-plażma, aktarx dijaliżi ma tirriżultax fi tneħħija sinifikanti tas-sustanzi attivi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għall-kura ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR21

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dolutegravir jinibixxi HIV integrase billi jeħel mas-sit attiv ta' integrase u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-istrand tal-integrazzjoni ta' Deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Rilpivirine huwa inibitur ta' non nucleoside reverse transcriptase ta' diarylpyrimidine tal-HIV-1 (NNRTI). L-attività ta' rilpivirine hi medjata minn inibizzjoni mhux kompetittiva ta' reverse transcriptase tal-HIV-1 (RT). Rilpivirine ma jinibixxi l-polymerases α , β u γ ta' DNA ċellulari tal-bniedem.

Effetti farmakodinamiċi

Attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli

L-IC₅₀ għal dolutegravir f'diversi razez tal-laboratorju permezz ta' PBMC kien 0.5 nM, u meta ntuzaw ċelluli MT-4, varja minn 0.7-2 nM. Dehru IC₅₀s simili għal iżolati kliniċi mingħajr ebda differenza ewlenija bejn is-sottotipi; f'pannell ta' 24 iżolat tal-HIV-1 ta' *clades* A, B, C, D, E, F u G u grupp O, il-valur IC₅₀ medju kien 0.2 nM (medda 0.02-2.14). L-IC₅₀ medju għal 3 iżolati ta' HIV-2 kienet 0.18 nM (medda 0.09-0.61).

Rilpivirine wera attività kontra razez tal-laboratorju tat-tip selvaġġ HIV-1 f'linja ta' ċelluli T infettat b'mod akut b'valur IC₅₀ medjan għall-HIV-1/IIIB ta' 0.73 nM (0.27 ng/mL). Rilpivirine wera attività *in vitro* limitata kontra l-HIV-2 b'valuri IC₅₀ li varjaw minn 2,510 sa 10,830 nM.

Rilpivirine wera wkoll attività antivirali kontra sensiela wiesgħa ta' iżolati primarji tal-grupp M tal-HIV-1 (*clades* A, B, C, D, F, G, H) b'valuri IC₅₀ li jvarjaw minn 0.07 sa 1.01 nM u iżolati primarji ta' grupp O b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn 2.88 sa 8.45 nM.

Effett tas-seru tal-bniedem u tal-proteini tas-seru

F'seru 100 % tal-bniedem, il-bidla medja fid-drabi tal-proteini ta' dolutegravir kienet ta' 75 darba, u dan irriżulta f'IC₉₀ aġġustat għall-proteina ta' 0.064 µg/mL.

Gie osservat tnaqqis fl-attività antivirali ta' rilpivirine fil-preżenza ta' 1 mg/mL alpha-1-acid glycoprotein, 45 mg/mL albumin fis-seru tal-bniedem, u 50 % fis-seru tal-bniedem muri minn rati IC₅₀ medjani ta' 1.8, 39.2 u 18.5, rispettivament.

Reżistenza

Reżistenza in vitro

Jintuża passaġġ tas-serje biex tiġi studjata l-evoluzzjoni tar-reżistenza in vitro. Għal dolutegravir, meta tintuża r-razza tal-laboratorju HIV-1 IIIB matul il-passaġġ fuq 112-il jum, il-mutazzjonijiet magħżula dehru bil-mod, b'sostituzzjonijiet f'pożizzjonijiet S153Y u F; dawn il-mutazzjonijiet ma ntgħažlux f'pazjenti kkurati b'dolutegravir fl-istudji kliniċi. Permezz tar-razza NL432 intgħažlu l-mutazzjonijiet E92Q (bidla fil-valur [FC] ta' 3) u G193E (FC3). Dawn il-mutazzjonijiet intgħažlu f'pazjenti b'reżistenza għal raltegravir preeżistenti u li mbagħad ingħataw kura b'dolutegravir (elenkati bħala mutazzjonijiet sekondarji għal dolutegravir).

F'esperimenti ta' selezzjoni oħrajn permezz ta' iżolati kliniċi tas-sottotip B, giet osservata mutazzjoni R263K fil-hames iżolati kollha (minn 20 ġimgħa 'l quddiem). Fl-iżolati tas-sottotip C (n=2) u A/G (n=2)

intgħażlet is-sostituzzjoni ta' integrase R263K f'izolat wieħed, u G118R f'żewġ izolati. R263K ġie rrapportat minn żewġ pazjenti individwali b'sottotip B u sottotip Ċ fil-programm kliniku ta' Fażi III minn individwi li ħadu ART qabel, bla esperjenza ta' INI, iżda mingħajr effetti fuq is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir *in vitro*. G118R ibaxxi s-suxxettibbiltà dolutegravir f'mutanti diretti lejn is-sit (FC 10), iżda ma ġiex identifikat f'pazjenti li jirċievu dolutegravir fil-programm tal-Fażi III.

Il-mutazzjonijiet primarji għal raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ma jaffettwawx is-suxxettibbiltà *in vitro* ta' dolutegravir bħala mutazzjonijiet uniċi. Meta jiżdiedu l-mutazzjonijiet elenkati bħala mutazzjonijiet assoċjati ma' inibitur ta' integrase sekondarju (għal raltegravir/elvitegravir) mal-mutazzjonijiet primarji (eskluz f'Q148) f'esperimenti bil-mutanti diretti lejn is-sit, is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir tibqa' fil-livell tip selvaġġ jew viċin tiegħu. Fil-każ tal-virusijiet tal-mutazzjoni Q148, iż-żieda fl-FC ta' dolutegravir hija kkunsidrata bħala n-numru ta' židiet fil-mutazzjonijiet sekondarji. L-effett tal-mutazzjonijiet ibbażati fuq Q148 (H/R/K) kien ukoll konsistenti mal-esperimenti fil-passaġġ *in vitro* bil-mutanti diretti lejn is-sit. F'passaġġ serjali bil-mutanti diretti lejn is-sit ibbażati fuq ir-razza NL432 f'N155H jew E92Q, ma ntweriet ebda għażla oħra ta' reżistenza (FC mhux mibdul madwar 1). B'kuntrast, il-bidu b'passaġġ b'mutanti li għandhom mutazzjoni Q148H (FC 1), akkumulaw varjetà ta' mutazzjonijiet sekondarji assoċjati ma' raltegravir b'żieda konsegwenti ta' FC għal valuri >10.

Ma ġiex iddeterminat valur cut-off fenotipiku klinikament rilevanti (FC kontra virus tat-tip selvaġġ); reżistenza ġenotipika kienet previzjoni aħjar għall-eżitu.

Razez reżistenti għal rilpivirine intgħażlu fil-koltura taċ-ċelluli li tibda minn HIV-1 tat-tip selvaġġ ta' orġini u *clades* differenti kif ukoll HIV-1 reżistenti għal NNRTI. Is-sostituzzjonijiet tal-amino aċidi osservati l-aktar b'mod komuni li rriżultaw kienu jinkludu: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C u M230I. Ir-reżistenza għal rilpivirine ġiet ikkunsidrata preżenti meta FC fil-valur EC₅₀ kien aktar mill-cut-off bijoloġiku (BCO, biological cut-off) tal-analiżi.

Reżistenza *in vivo*

Matul 48 Ġimgha b'*data* komparattiva, żewġ individwi li rċeview dolutegravir flimkien ma' rilpivirine u żewġ individwi li komplew ir-regimen antiretrovirali attwali (CAR) tagħhom esperjenzaw falliment viroloġiku kkonfermat li wassal għal kriterji ta' rtirar (CVW) fl-istudji miġbura ta' SWORD-1 (201636) u SWORD-2 (201637). B'mod ġenerali hdx-il individwu li rċeview dolutegravir flimkien ma' rilpivirine laħqu CVW sa Ġimgha 148, ara Tabella 3. Is-sostituzzjonijiet assoċjati ma' NNRTI E138E/A u M230M/L instabu fi tliet individwi u f'żewġ individwi fil-hin tal-irtirar.

Table 3: Sommarju tar-reżistenza skont il-klassi tal-mediċina għal individwi bi rtirar viroloġiku kkonfermat f'fażijiet ta' qlib kmieni u tard tal-istudji SWORD

Regimen / Kura esponiment (ġimghat)*	HIV-1 RNA (c/mL) (punt tal-hin)		Mutazzjoni skont il-Klassi tal-Mediċina mutazzjoni (FC)***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Ġm24)	466 (Ġm24UNS)	G193E	G193E (1.02)	l-ebda	l-ebda
DTG+RPV / 47	1,059,771 (Ġm36)	1018 (Ġm36UNS)	l-ebda	l-ebda	l-ebda	K101K/E (0.75)
DTG+RPV / 21	162 (Ġm64)	217 (Ġm76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Ġm64)	1174 (Ġm64UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	l-ebda	l-ebda
DTG+RPV / 88	278 (Ġm76)	2571 (Ġm88)	l-ebda	l-ebda	l-ebda	E138E/A (1.61)

DTG+RPV / 92	147 (Ġm88)	289 (Ġm88UNS)	ND	l-ebda	NR	K103N (5.24)
DTG+RPV / 105	280 (Ġm88)	225 (Ġm100)	l-ebda	l-ebda	l-ebda	l-ebda
DTG+RPV / 105	651 (Ġm100)	1105 (Ġm100UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Ġm112)	230 (Ġm112UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1.47)	l-ebda	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Ġm136)	7247 (Ġm136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4.14)

* L-ittestjar ghar-reżistenza f'hin ta' falliment viroloġiku falla għal individwu wiehed, għalhekk id-dettalji mhumiex inkluzi f'din it-tabella.

** CVW intlaħaq b'2 tagħbijiet virali konsekuttivi wara Jum 1 ≥ 50 c/mL, bit-tieni waħda li kienet ta' >200 c/mL.

*** L-analiżi fil-linja bażi ttiprovdi biss *data* ġenotipika, u mhux *data* fenotipika.

CAR = reġimen antiretrovirali attwali; DTG+RPV = dolutegravir flimkien ma' rilpivirine
SVW = suspett ta' kriterji ta' rtirar viroloġiku; CVW = kriterji ta' rtirar viroloġiku konfirmatorju; BL = riżultati tal-ittestjar ghar-reżistenza fil-linja bażi; VW = riżultati tal-ittestjar ghar-reżistenza meta jkun ntaħqu l-kriterji ta' CVW; Ġm = ġimgha; UNS = żjara mhux skedata; "ND" L-ittestjar fil-linja bażi ma sarx peress li ma ngabrux kampjuni ta' PBMC/tad-Demm shih; "l-ebda" tindika li ma giet osservata l-ebda reżistenza; "NR" tindika li d-*data* mhix irrapportata minhabba falliment fl-analiżi jew minhabba nuqqas ta' disponibbiltà tal-kampjun.

F'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement li jirċievu dolutegravir + 2 NRTIs fil-Fażi IIB u l-Fażi III, ma ntwera l-ebda żvilupp għal reżistenza għal klassi ta' integrase, jew għall-klassi NRTI (n=876, segwitu ta' 48-96 ġimgha).

F'pazjenti b'terapiji li ma rnexxewx preċedentement, izda naïve għall-klassi ta' integrase (studju SAILING), ġew osservati sostituzzjonijiet tal-inibitur integrase f'4/354 pazjent (segwitu ta' 48 ġimgha) ikkurati b'dolutegravir, li ngħata flimkien ma' reġimen ta' sfond (BR, background regimen) magħżul mill-investigatur. Minn dawn l-erbgha, żewġ individwi kellhom sostituzzjoni unika ta' integrase R263K, b'FC massimu ta' 1.93 darba, individwu kellu sostituzzjoni ta' integrase V151V/I polimorfika, b'FC massimu ta' 0.92 darba, u individwu wiehed kellu mutazzjonijiet ta' integrase preeżistenti u huwa preżunt li kien esperjenzat b'inibitur ta' integrase jew infettat b'virus reżistenti għal inibitur ta' integrase bi trażmissjoni. Il-mutazzjoni R263K kienet ukoll magħżula *in vitro* (ara hawn fuq).

Mill-istudji ta' Fażi III ta' rilpivirine, fl-analiżi ta' reżistenza miġbura ta' ġimgha 48 li saret b'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement, 62 (minn total ta' 72) insuffiċjenza viroloġika fil-fergħa ta' rilpivirine kellhom *data* ta' reżistenza fil-linja bażi u meta sehhet l-insuffiċjenza. F'din l-analiżi, il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza (RAMs, resistance-associated mutations) b'reżistenza għal NNRTI li żviluppaw f'tal-inqas 2 insuffiċjenzi viroloġiċi ta' rilpivirine kienu: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y, u F227C. Fl-istudji, il-preżenza tal-mutazzjonijiet V90I u V189I fil-linja bażi, ma affettwatx ir-rispons. Is-sostituzzjoni E138K dehret bl-aktar mod frekwenti waqt kura b'rilpivirine, l-aktar komuni f'kombinazzjoni mas-sostituzzjoni M184I. Fl-analiżi ta' ġimgha 48, 31 minn 62 ta' insuffiċjenzi viroloġiċi ta' rilpivirine kellhom RAMs ta' NNRTI u NRTI konkomitanti; 17 minn dawk iil-31 kellhom il-kombinazzjoni ta' E138K u M184I. L-aktar mutazzjonijiet komuni kienu l-istess fl-analiżijiet ta' ġimgha 48 u ġimgha 96. Mill-analiżi ta' ġimgha 48 sa ġimgha 96, sehhej 24 (3.5%) u 14 (2.1%)-il insuffiċjenza viroloġika addizzjonali fil-fergħa ta' rilpivirine u efavirenz, rispettivament.

Cross-resistance

Virus mutanti INI dirett mis-sit

L-attività ta' dolutegravir giet determinata skont sensiela ta' 60 virus tal-HIV-1 mutanti diretti mis-sit rezistenti għall-INI (28 b'sostituzzjoni waħda u 32 b'2 sostituzzjonijiet jew aktar). Is-sostituzzjonijiet rezistenti għall-INI waħdiena T66K, I151L, u S153Y taw tnaqqis ta' aktar minn 2 darbiet fis-suxxettibbiltà ta' dolutegravir (medda: 2.3 darbiet għal 3.6 darbiet mir-referenza). Kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet multipli T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R jew K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, u sostituzzjonijiet b'E138/G140/Q148 urew tnaqqis ta' aktar minn 2 darbiet is-suxxettibbiltà ta' dolutegravir (medda: 2.5 darbiet għal 21 darbiet mir-referenza).

Virus mutanti NNRTI dirett mis-sit

F'sensiela ta' 67 razza tal-HIV-1 rikombinanti fil-laboratorju b'sostituzzjoni waħda tal-amino aċidu f'pożizzjonijiet RT assoċjati ma' rezistenza għal NNRTI, li kienu jinkludu l-iktar K103N u Y181C li jinsabu b'mod komuni, rilpivirine wera attività antivirali ($FC \leq BCO$) kontra 64 (96%) ta' dawn ir-razez. Is-sostituzzjonijiet tal-amino aċiduamino aċidu waħdieni assoċjati ma' telf ta' suxxettibbiltà għal rilpivirine kienu: K101P, Y181I u Y181V. Is-sostituzzjoni K103N waħidha ma rriżultatx f'suxxettibilità mnaqqsa għal rilpivirine minnha nnifisha, iżda l-kombinazzjoni ta' K103N u L100I irriżultat f'suxxettibilità 7 darbiet aktar imnaqqsa għal rilpivirine.

Meta tiġi kkunsidrata d-data kollha disponibbli *in vitro* u *in vivo*, is-sostituzzjonijiet tal-amino aċiduli ġejjin, meta preżenti fil-linja bażi, aktarx jaffettwaw l-attività ta' rilpivirine: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I jew M230L.

Iżolati kliniċi rikombinanti

Seba' mija u ħames iżolati rezistenti għal raltegravir minn pazjenti esperjenzati b'raltegravir ġew analizzati għal suxxettibbiltà għal dolutegravir. Dolutegravir kellu $FC < 10$ kontra 94 % tas-705 iżolati kliniċi.

Rilpivirine żamm sensittività ($FC \leq BCO$) kontra 62 % ta' 4786 iżolat kliniku rikombinanti tal-HIV-1 rezistenti għal efavirenz u/jew nevirapine.

Pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ma ġewx ikkurati preċedentement

Fl-analiżijiet miġbura ta' Ġimgħa 96 ta' insuffiċjenzi viroloġiċi b'tagħbija virali fil-linja bażi $\leq 100,000$ kopja/mL u b'reżistenza għal rilpivirine ($n = 5$), l-individwi kellhom reżistenza inkroċjata għal efavirenz ($n = 3$), etravirine ($n = 4$), u nevirapine ($n = 1$).

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

L-effett ta' rilpivirine bid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum fuq l-intervall tal-QTcF ġie evalwata fi studju crossover, randomised, ikkontrollat bi placebo u b'mod attiv (moxifloxacin 400 mg darba kuljum) f'60 individwu adulti b'saħħithom, bi 13-il kejl fuq perjodu ta' 24 siegħa fl-istat fiss. Rilpivirine bid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum mhuwiex assoċjat ma' effett klinikament rilevanti fuq il-QTc.

Meta dozi supratherapewtiċi ta' 75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum ta' rilpivirine ġew studjati f'adulti b'saħħithom, il-medja tad-differenzi massimi time-matched (95% upper confidence bound) fl-intervall tal-QTcF mill-placebo wara l-korrezzjoni tal-linja bażi kienu ta' 10.7 (15.3) u 23.3 (28.4) ms, rispettivament. L-ghoti fl-istat fiss ta' rilpivirine 75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum irriżulta f'medja tas- C_{max} ta' madwar 2.6 drabi iżjed u 6.7 drabi iżjed, rispettivament, oghla mill-medja tas- C_{max} fl-istat fiss osservata bid-doża rakkomandata ta' 25 mg ta' rilpivirine darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Ma ntwera l-ebda effett rilevanti b'dolutegravir fuq l-intervall tal-QTc, b'dozi li jaqbz d-doża klinika b'madwar 3 darbiet.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' qlib minn reġimen antiretrovirali (li fih 2 NRTIs flimkien ma' jew INI, NNRTI, jew PI) għal reġimen doppju ta' dolutegravir 50 mg u rilpivirine 25 mg ġew evalwati f'2 studji identiċi, ta' 48 ġimgha, randomisedi, open-label, multiċentriċi, ta' grupp parallel, ta' non-inferjorità SWORD-1 (201636) u SWORD-2 (201637). L-individwi ġew irregjistrati jekk kienu fuq l-ewwel jew it-tieni reġimen antiretrovirali tagħhom bl-ebda storja ta' insuffiċjenza viroloġika, ma kellhom l-ebda reżistenza suspettata jew magħrufa għal xi antiretrovirali u kienu soppressati b'mod stabbli (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) għal tal-inqas 6 xhur qabel l-iskrinjar. L-individwi ġew randomisedi 1:1 biex ikomplu l-CAR tagħhom jew biex jaqbilbu għal reġimen ta' żewġ sustanzi dolutegravir flimkien ma' rilpivirine mogħti darba kuljum. L-end-point tal-effikaċja primarju għall-istudji SWORD kien il-proporzjon ta' individwi b'RNA ta' HIV-1 fil-plażma ta' <50 kopja/mL f'Ġimgha 48 (Algoritmu snapshot għall-popolazzjoni ITT-E).

Fil-linja bażi, fl-analiżi miġbura, il-karatteristiċi kienu simili bejn iż-żewġ ferġhat ta' kura bl-età medjana tal-individwi ta' 43 sena (28 %, ta' età ta' 50 sena jew aktar; 3 %, ta' età ta' 65 sena jew aktar), 22 % nisa, 20 % mhux Bojod u 77 % kienu CDC Klassi A. L-ghadd medjan ta' ċelluli CD4+ kien madwar 600 ċellula għal kull mm³ bi 11 % li kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ inqas minn 350 ċellula għal kull mm³. Fl-analiżi miġbura, 54 %, 26 %, u 20 % tal-individwi rċievew NNRTI, PI, jew INI (rispettivament) bhala t-tielet klassi ta' aġent ta' kura tagħhom fil-linja bażi qabel ir-randomizzazzjoni.

L-analiżi primarja miġbura wriet li dolutegravir flimkien ma' rilpivirine huwa non-inferjuri għal CAR, b'95 % tal-individwi fiż-żewġ ferġhat li rċievew l-end-point primarju ta' <50 kopja/mL ta' RNA tal-HIV-1 fil-plażma f'Ġimgha 48 abbażi tal-algoritmu Snapshot (Tabella 4).

L-end-point primarju u l-eżiti l-oħra (inkluż eżiti skont il-kovarjanti tal-linja bażi ewlenin) għall-istudji miġbura SWORD-1 u SWORD-2 huma muriġa f'Tabella 4:

Tabella 4: Eżiti viroloġiċi tal-kura randomised f'ġimgha 48 (Algoritmu snapshot)

	Data Miġbura minn SWORD-1 u SWORD-2***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNA <50 kopja/mL	486 (95%)	485 (95%)
Differenza fil-Kura*	-0.2 (-3.0, 2.5)	
Nuqqas ta' rispons viroloġiku**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Raġunijiet</u>		
Data fit-tieqa mhijiex <50 kopja/mL	0	2 (<1%)
Twaqqif minhabba nuqqas ta' effikaċja	2 (<1%)	2 (<1%)
Twaqqif għal raġunijiet oħra waqt li mhux <50 kopja/mL	1 (<1%)	1 (<1%)
Bidla fl-ART	0	1 (<1%)
L-ebda data viroloġika fit-tieqa ta' Ġimgha 48	24 (5%)	20 (4%)
<u>Raġunijiet</u>		
Twaqqif tal-istudju/sustanza taht studju minhabba avveniment avversi jew mewt	17 (3%)	3 (1%)
Twaqqif tal-istudju/sustanza taht studju minhabba raġunijiet oħrajn	7 (1%)	16 (3%)
Data nieqsa matul it-tieqa iżda fuq l-istudju	0	1 (<1%)
HIV-1 RNA <50 kopja/mL skont kovarjanti tal-linja bażi		
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ fil-Linja Bażi (ċelluli/ mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
It-Tielet Klassi ta' Aġent ta' Kura fil-Linja bażi		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)

NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Sess		
Raġel	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Mara	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Razza		
Abjad	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afrikan-Amerikan/Nisel Afrikan/Oħra	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Età (snin)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* Aġġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni fil-linja bażi u vvalutat permezz ta' margini ta' nuqqas ta' inferjorità ta' - 8%. ** Non-inferjorità ta' dolutegravir flimkien ma' rilpivirine għal CAR, fil-proporzjon ta' individwi kklassifikati bħala li ma rrispondewx viroloġiċi, li ntweru permezz ta' margini ta' non-inferjorità ta' 4 %. Differenza aġġustata (CI ta' 95 %) -0.6 (-1.7, 0.6). *** Ir-riżultati tal-analiżi miġbura huma f'konformità ma' dawk tal-istudji individwali, li għalihom id-differenzi fil-proporzjonijiet li jissodisfaw l-end-point primarju ta' <50 kopja/mL plażma HIV-1 RNA f'Ġimgha 48 (abbażi tal-algoritmu ta' Snapshot) għal DTG+RPV kontra CAR kienu -0.6 (95% CI: -4.3; 3.0) għal SWORD-1 u 0.2 (95% CI: -3.9; 4.2) għal SWORD-2 b'margini ta' non-inferjorità stabbilit minn qabel ta' -10%. N = Numru ta' individwi f'kull fergħa ta' kura CAR = reġimen antiretrovirali attwali ; DTG+RPV = dolutegravir flimkien ma' rilpivirine; INI = Inibitur ta' integrase; NNRTI = Inibitur ta' non nucleoside reverse transcriptase; PI = Inibitur ta' Protease		

F'Ġimgha 148 fl-istudji miġbura ta' SWORD-1 u SWORD-2, 84 % tal-individwi li rċevew dolutegravir flimkien ma' rilpivirine mill-bidu tal-istudju kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta' < 50 kopja/mL abbażi tal-algoritmu Snapshot. F'individwi li inizjalment baqgħu fuq is-CAR tagħhom u li qelbu għal dolutegravir flimkien ma' rilpivirine fil-Ġimgha 52, 90 % kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta' < 50 kopja/mL fil-Ġimgha 148 abbażi tal-algoritmu Snapshot, li kien komparabbli mar-rata ta' rispons (89 %) osservata fil-Ġimgha 100 (tul tal-esponiment simili) f'individwi li rċevew dolutegravir flimkien ma' rilpivirine mill-bidu tal-istudju.

Effetti fuq l-għadam

F'sottostudju DEXA, il-medja tad-densità tal-minerali fl-għadam (BMD) żdiedet mil-Linja Bażi għal Ġimgha 48 f'individwi li qelbu għal dolutegravir flimkien ma' rilpivirine (1.34% total tal-ġenb u 1.46% sinsla tad-dahar lumbari) meta mqabbel ma' dawk li baqgħu fuq il-kura b'reġimenen antiretrovirali li fih TDF (0.05% total tal-ġenb u 0.15% sinsla tad-dahar lumbari). Kwalunkwe effett ta' benefiċċju fuq ir-rata ta' ksur ma ġiex studjat.

Tqala

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà għall-kombinazzjoni ta' dolutegravir u rilpivirine fit-tqala.

Rilpivirine f'kombinazzjoni ma' reġimenen ta' sfond ġie evalwat fi studju klinika ta' 19-il mara tqal waqt it-tieni u t-tielet trimestri, u wara t-tqala. Id-*data* farmakokinetika turi li l-esponiment totali (AUC) għal rilpivirine bħala parti minn reġimenen antiretrovirali kien madwar 30 % aktar baxx waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-tqala (6-12-il ġimgha). Mit-12-il individwu li temmew l-istudju, 10 individwi ġew imrażżna fl-aħħar tal-istudju, fiż-2 individwi l-oħra giet osservata żieda fit-tagħbija virali wara t-tqala biss, għal individwu 1 minhabba aderenza sotto-ottimali suspettata. Ma seħħet l-ebda trażmissjoni mill-omm għall-wild fl-10 trabi kollha li twieldu minn ommijiet li temmew l-istudju u li l-istatus tal-HIV tagħhom kien disponibbli. Ma kien hemm l-ebda sejba tas-sigurtà ġdida meta mqabbla mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' rilpivirine f'adulti infettati bl-HIV-1.

F'*data* limitata minn numri żgħar ta' nisa li rċevew dolutegravir 50 mg darba kuljum f'kombinazzjoni ma' reġimenen ta' sfond, l-esponiment totali (AUC) għal dolutegravir kien 37% iktar baxx matul it-tieni trimestru

tat-tqala, u 29% aktar baxx matul it-3 trimestru tat-tqala, meta mqabbel ma' wara t-twelid (6-12-il ġimgħa). Mid-29 individwu li temm l-istudju, 27 individwu kienu mraġżna fit-tmiem tal-istudju. Ma ġiet identifikata ebda trasmissjoni mill-omm għall-wild. Filwaqt li 24 tarbija ġiet ikkonfermata li kienet mingħajr infezzjoni, 5 kienu indeterminati minhabba ttestjar mhux komplet, ara sezzjoni 5.2.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Juluca f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' infezzjoni tal-HIV (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Juluca huwa bijoekwivalenti għal pillola ta' dolutegravir 50 mg u pillola ta' rilpivirine 25 mg mogħtija flimkien mal-ikel.

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir hija simili bejn individwi b'saħħithom u infettati bl-HIV. Il-varjabbiltà PK ta' dolutegravir hija baxxa għal moderata. Fl-istudji ta' Fażi 1 f'individwi b'saħħithom, is-CVb% bejn l-individwi għall-AUC u għas- C_{max} varjat minn ~20 għal 40 % u C_t minn 30 għal 65 % fost l-istudji. Il-varjabbiltà PK bejn l-individwi ta' dolutegravir hija oghla f'individwi infettati bl-HIV milli f'individwi b'saħħithom. Varjabbiltà fl-individwi (CVw%) hija aktar baxxa minn varjabbiltà bejn l-individwi.

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' rilpivirine ġew evalwati f'individwi b'saħħithom adulti u f'pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ħadu kura antiretrovirali. L-esponiment sistemiku għal rilpivirine kien generalment aktar baxx f'pazjenti infettati bl-HIV-1 milli f'individwi b'saħħithom.

Assorbiment

Dolutegravir jiġi assorbit malajr wara għoti orali, b' T_{max} medjana 2 sa 3 sigħat wara d-doża għall-formulazzjoni tal-pillola. Wara għoti orali, il-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' rilpivirine generalment tinkiseb fi żmien 4-5 sigħat.

Juluca għandu jittieħed mal-ikel biex jinkiseb l-aħjar assorbiment ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.2). Meta Juluca jittieħed mal-ikel, l-assorbiment ta' kemm dolutegravir kif ukoll rilpivirine żdied. Ikel b'xaħam moderat u għoli żied l-AUC(0-∞) ta' dolutegravir b'madwar 87 % u s- C_{max} b'madwar 75 %. L-AUC(0-∞) ta' rilpivirine żdiedet b'57 % u 72 % u s- C_{max} b'89 % u 117 %, b'ikel b'xaħam moderat u għoli rispettivament, meta mqabbel ma' kondizzjonijiet f'sawm. It-tehid ta' Juluca f'kondizzjoni ta' sawm jew b'xarba nutrittiva li għandha ħafna proteini biss jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet imnaqqsqa fil-plażma ta' rilpivirine, li potenzjalment jistgħu jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' Juluca.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' dolutegravir jew rilpivirine ma ġietx determinata.

Distribuzzjoni

Dolutegravir jehel ħafna (>99%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem abbażi ta' *data in vitro*. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni huwa 17 L sa 20 L f'pazjenti infettati bl-HIV, abbażi ta' analiżi tal-farmokinetika tal-popolazzjoni. It-twahhil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet totali fil-konċentrazzjoni ta' radjuattività relatata mal-mediċina fil-plażma u fid-demmm kellhom medja ta' bejn 0.441 sa 0.535, u dan jindika assoċjazzjoni minima ta' radjuattività mal-komponenti ċellulari tad-demmm. Il-frazzjoni mhux marbuta ta' dolutegravir fil-plażma tiżdied f'livelli baxxi ta' albumin fis-serum (<35 g/L) kif jidher f'individwi b'indeboliment epatiku moderat.

Dolutegravir huwa preżenti fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF, cerebrospinal fluid). Fi 13-il individwu bla esperjenza ta' kura fuq reġimen stabbli ta' dolutegravir flimkien ma' abacavir/lamivudine, il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kellha medja ta' 18 ng/mL (komparabbli mal-konċentrazzjoni mhux marbuta fil-plażma, u '1 fuq mill-IC₅₀).

Dolutegravir huwa preżenti fil-passaġġ ġenitali tal-mara u tar-raġel. L-AUC fil-fluwidu ċervikovaġinali, it-tessut ċervikali u tessut vaġinali kienet 6-10 % ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss. L-AUC fis-semen kienet ta' 7 % u 17 % fit-tessut rettali ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss.

Rilpivirine jehel madwar 99.7 % mal-proteini fil-plażma *in vitro*, primarjament ma'albumin. Id-distribuzzjoni ta' rilpivirine f'kompartimenti appartati l-plażma (eż., fluwidu ċerebrospinali, sekrezzjonijiet fl-apparat ġenitali) ma gietx evalwata fl-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

Dolutegravir jiġi primarjament metabolizzat permezz ta' glukoronidazzjoni minn UGT1A1 b'komponent żgħir ta' CYP3A. Dolutegravir huwa l-komponent li jiċċirkola prinċipalment fil-plażma; it-tneħħija mill-kliwi ta' sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1% tad-doża). Tlieta u hamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa kif inhi fl-ippurgar. Mhuwiex magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex dovut għal sustanza attiva mhux assorbita jew eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronide, li tista' tiġi ddegradata aktar biex jiġi ffurmat il-kompost ewlieni fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali tiġi eliminata fl-awrina, prinċipalment irrappreżentata minn glucuronide ta' dolutegravir (18.9% tad-doża totali), metabolit N-dealkylation (3.6% tad-doża totali), u metabolit iffurmat bl-ossidazzjoni f'benzyl carbon (3.0% tad-doża totali).

Esperimenti *in vitro* jindikaw li rilpivirine primarjament jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv medjat mis-sistema ta' CYP3A.

Interazzjonijiet mediċinali

In vitro, dolutegravir ma wera l-ebda inibizzjoni diretta jew wera inibizzjoni baxxa ($IC_{50} > 50 \mu M$) tal-enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 jew UGT2B7, jew it-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 jew MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma induċix CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Abbażi ta' din id-data, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn l-enzimi jew trasportaturi (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, dolutegravir ma kienx substrat ta' OATP 1B1, OATP 1B3 jew OCT 1 tal-bniedem.

Eliminazzjoni

Dolutegravir għandu *half life* terminali ta' ~14-il siegħa. It-tneħħija orali apparenti (CL/F) hija madwar 1 L/hr f'pazjenti infettati bl-HIV abbażi ta' analiżi tal-farmokinetika tal-popolazzjoni.

In-nofs haġja terminali tal-eliminazzjoni ta' rilpivirine hija ta' madwar 45 siegħa. Wara għoti orali ta' doża waħda ta' ^{14}C -rilpivirine, bħala medja 85 % u 6.1 % tar-radjuattività setgħet tinkiseb lura fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, rilpivirine mhux mibdul ammonta għal medja ta' 25 % tad-doża mogħtija. Ammonti żgħar ħafna biss ta' rilpivirine mhux mibdul (< 1% tad-doża) ġew osservati fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika

La Juluca u lanqas il-kombinazzjoni ta' dolutegravir u rilpivirine bħala entitajiet uniċi ma ġew studjati fit-tfal. Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi minhabba li m'hemmx biżżejjed data (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir f'10 adolexxenti infettati bl-HIV-1 li esperjenzaw kura antiretrovirali (età ta' 12 sa <18-il sena u li jiżnu ≥ 40 kg) uriet li dolutegravir 50 mg dożaġġ orali ta' darba kuljum irriżulta f'esponiment għal dolutegravir komparabbli ma' dak osservat fl-adulti li rċievew dolutegravir 50 mg oralment

darba kuljum. Il-farmakokinetika giet evalwata fi 11-il wild ta' età ta' 6 sa 12-il sena u wriet li 25 mg darba kuljum fil-pazjenti li jiżnu tal-inqas 20 kg u 35 mg darba kuljum f'pazjenti li jiżnu tal-inqas 30 kg irriżulta f'esponiment għal dolutegravir komparabbli għall-adulti.

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'36 individwu adolexxent infettati bl-HIV-1 li esperjenzaw kura antiretrovirali (età ta' 12 sa 18-il sena) li kienu qegħdin jirċievu rilpivirine 25 mg darba kuljum kienet komparabbli għal dik fl-adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ħadu kura qabel li kienu qegħdin jirċievu 25 mg darba kuljum. Ma kien hemm l-ebda impatt tal-piż tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'individwi pedjatriċi fi studju C213 (33 sa 93 kg), simili għal dak li gie osservat fl-adulti.

Anzjani

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni permezz ta' *data* fl-adulti infettati bl-HIV-1 uriet li ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponimenti ta' dolutegravir jew rilpivirine. *Data* farmakokinetika f'individwi li kellhom >65 sena hija limitata ħafna.

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija renali ta' sustanza attiva mhux mibdula huwa passagg minuri ta' eliminazzjoni għal dolutegravir. Twettaq studju tal-farmakokinetika ta' dolutegravir f'individwi b'indeboliment tal-kliwi severi (CL_{cr} <30 mL/min) u kontrolli b'saħħithom imqabblin. L-esponiment għal dolutegravir tnaqqas b'madwar 40 % f'individwi b'indeboliment tal-kliwi severi. Il-mekkaniżmu għat-tnaqqis mhux magħruf. Il-farmakokinetika ta' rilpivirine ma gietx studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi.

L-eliminazzjoni ta' rilpivirine mill-kliwi hi negligibbli. Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi severi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju, dolutegravir/rilpivirine għandu jintuża b'kawtela, peress li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine jistgħu jiżdiedu minħabba bidla fl-assorbiment, id-distribuzzjoni u/jew il-metaboliżmu tal-medicina wara disfunzjoni tal-kliwi. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi severi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju, il-kombinazzjoni ta' dolutegravir/rilpivirine ma' inibitur qawwi ta' CYP3A għandha tintuża biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju. dolutegravir/rilpivirine ma giex studjat f'pazjenti fuq dijaliżi. Peress li dolutegravir u rilpivirine jehlu ħafna mal-proteini fil-plażma, mhux mistenni li se jitneħħew b'mod sinifikanti permezz ta' emodijaliżi jew dijaliżi peritoneali (ara sezzjoni 4.2).

Inbedoliment tal-fwied

Dolutegravir u rilpivirine t-tnejn jiġu metabolizzati u eliminati primarjament mill-fwied. Doża waħda ta' 50 mg ta' dolutegravir ingħatat lil 8 individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh klassi B) u lil 8 kontrolli ta' adulti b'saħħithom imqabblin. Filwaqt li l-koncentrazzjoni totali ta' dolutegravir fil-plażma kienet simili, giet osservata żieda ta' 1.5 sa 2 f'esponiment mhux marbut ma' dolutegravir f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat meta mqabbel ma' kontrolli b'saħħithom.

Fi studju li qabbel 8 pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A) ma' 8 kontrolli mqabblin u 8 pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi A) ma' 8 kontrolli mqabblin, l-esponiment ta' dożi multipli ta' rilpivirine kien 47 % oġhla f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif u 5 % oġhla f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż li l-esponiment farmakoloġikament attiv għal rilpivirine mhux imwaħħal jiżdied b'mod sinifikanti f'indeboliment tal-fwied moderat.

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif sa moderat (punteġġ Child-Pugh A jew B). Dolutegravir/rilpivirine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. L-effett ta' indeboliment tal-fwied severi (punteġġ Child-Pugh C) fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir jew rilpivirine ma giex studjat, għalhekk, dolutegravir/rilpivirine mhux rakkomandat f'dawn il-pazjenti.

Sess

Analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni minn studji bil-komponenti individwali wrew li s-sess ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir jew rilpivirine.

Razza

Ma giet identifikata l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti ta' dolutegravir jew rilpivirine minhabba r-razza.

Koinfezzjoni b'Epatite B jew C

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-koinfezzjoni tal-virus tal-epatite C ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal dolutegravir jew rilpivirine. Individwi b'koinfezzjoni tal-epatite B jew b'infezzjoni tal-epatite C li jehtiegu terapija kontra HCV ġew esklużi mill-istudji bil-kombinazzjoni doppja ta' dolutegravir u rilpivirine.

Tqala u Wara t-tqala

M'hemm l-ebda data farmakokinetika disponibbli għall-kombinazzjoni ta' dolutegravir u rilpivirine fit-tqala. F'data limitata minn numri żgħir ta' nisa fl-istudju IMPAACT P1026 li rċieview dolutegravir 50 mg darba kuljum matul it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri medji intra-individwali għal valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{24h} ta' dolutegravir totali kienu, rispettivament, 26%, 37% u 51% aktar baxxi meta mqabbla ma' wara t-twelid; matul it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu, rispettivament, 25%, 29% u 34% aktar baxxi meta mqabbla ma' wara t-twelid (ara s-sezzjoni 4.6).

F'nisa li kienu qed jirċievu 25 mg darba kuljum waqt it-2 trimestru tat-tqala, il-valuri intraindividwali medji għall-valuri totali ta' C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} ta' rilpivirine kienu, rispettivament, 21 %, 29 % u 35 % aktar baxxi meta mqabbla ma' wara t-tqala; waqt it-3 trimestru tat-tqala, il-valuri ta' C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu, rispettivament, 20 %, 31 % u 42 % aktar baxxi meta mqabbla ma' wara t-tqala (ara sezzjoni 4.6).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku għal dolutegravir u rilpivirine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Waqt li dolutegravir ma kienx karċinoġeniku f'studji fl-annimali fit-tul, rilpivirine ikkawża żieda f'neoplażmi epatoċellulari fil-ġrieden li tista' tkun speċifika għal dawn l-ispeċi.

Studji ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

F'studji ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali, ġie muri li dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta.

Dolutegravir ma affettwax il-fertilità maskili jew femminili fil-firien f'esponimenti 33 darba oġhla mill-esponiment tal-AUC bid-doża klinika umana ta' 50 mg.

L-ġhoti orali ta' dolutegravir lill-firien tqal ma wassalx għal tossiċità materna, tossiċità tal-iżvilupp jew teratoġeniċità (38 darba l-50 mg esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC).

L-ġhoti orali ta' dolutegravir lil fniek tqal ma wassalx għal effett tossiku fl-iżvilupp jew teratoġeniċità (0.56 darba l-50 mg esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC).

Studji fil-fniek u fil-firien b'rilpivirine ma wrew ebda teratoġeniċità u ebda evidenza ta' effett tossiku rilevanti fuq l-embrijun jew il-fetu jew effett fuq il-funzjoni tas-sistema riproduttiva f'esponimenti li kienu rispettivament 15 u 70 darba oġhla mill-esponiment fil-bnedmin bid-doża rakkomandata ta' 25 mg darba kuljum

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Povidone (K29/32)
Sodium starch glycolate
Sodium stearyl fumarate
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodiku
Povidone (K30)
Polysorbate 20
Silicified microcrystalline cellulose

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol- part hydrolysed
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Terra
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant.

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE (polyethylene ta' densità għolja) bojod magħluqin b'ghatu li ma jinfetax mit-tfal ta' polypropylene, b'liner għas-sigill tas-shana ta' induzzjoni miksi b'polyethylene. Kull pakkett fih flixkun wiehed li fih 30 pillola miksi b'rita u dessikant.

Pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksi b'rita. Kull pakkett ta' 30 pillola miksi b'rita fih dessikant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETTI INDIVIDWALI BISS)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Juluca 50 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/rilpivirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg rilpivirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1282/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

juluca

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETTI MULTIPLI BISS - BIL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Juluca 50 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/rilpivirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg rilpivirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1282/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

juluca

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA (MINGHAJR KAXXA BLU - KOMPONENT TA' PAKKETT MULTIPLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Juluca 50 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/rilpivirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg rilpivirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1282/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

juluca

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Juluca 50 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
dolutegravir/rilpivirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg rilpivirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Juluca 50 mg/25 mg pilloli miksija b'rita dolutegravir/rilpivirine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Juluca u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Juluca
3. Kif għandek tiehu Juluca
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Juluca
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Juluca u għalxiex jintuża

Juluca huwa medicina li fiha żewġ ingredjenti attivi li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni ta' virus tal-immunodeficijenza umana (HIV): dolutegravir u rilpivirine. Dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' medicini antiretrovirali msejha *inibituri ta' integrase (INIs)*, u rilpivirine jappartjeni għal grupp ta' medicini antiretrovirali msejha *inibituri ta' non nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs)*.

Juluca jintuża biex jikkura l-HIV f'adulti li jkollhom 18-il sena jew aktar li jkunu qed jiehdu medicini antiretrovirali oħra u l-infezzjoni tagħhom tal-HIV-1 tkun taħt kontroll għal tal-inqas 6 xhur. Juluca jista' jissostitwixxi l-medicini antiretrovirali attwali tiegħek.

Juluca jżomm l-ammont ta' virus tal-HIV f'għisem f'livell baxx. Dan jgħin iżomm in-numru ta' ċelluli CD4 fid-demm tiegħek. Ċelluli CD4 huma tip ta' ċelluli bojod tad-demm li huma importanti biex jgħinu lil għisem jgħigieled l-infezzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Juluca

Tihux Juluca :

- jekk inti allergiku għal dolutegravir jew rilpivirine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Tihux Juluca jekk qed tiehu xi wahda mill-medicini li ġejjin peress li dawn jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Juluca :

- fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine; li jintuża fl-isklerozi multipla)
- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicini biex jikkuraw l-epilessija u biex jipprevjenu l-aċċessjonijiet)
- rifampicin, rifapentine (medicini li jintużaw biex jikkuraw xi infezzjonijiet batteriċi bħat-tuberkulozi)
- omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, (medicini li jintużaw biex jipprevjenu u jikkuraw ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew mard tar-rifluss tal-aċidu)
- dexamethasone (kortikosteroid li jintuża f'ħafna kondizzjonijiet bħal infjammazzjoni u reazzjonijiet allergiċi) meta jittiehed mill-ħalq jew jiġi injettat, ħlief bħala kura b'doża wahda

- prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) (prodott erbali li jintuza għad-dipressjoni).

Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn ta' hawn fuq, staqsi lit-tabib tiegħek dwar alternattivi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Reazzjonijiet allergiċi

Juluca fih dolutegravir. Dolutegravir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jehtieg li tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom meta tkun qed tiehu Juluca.

→ **Aqra l-informazzjoni "Reazzjonijiet Allergiċi" f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Problemi tal-fwied inkluz epatite B u/jew Ċ

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek **problemi bil-fwied tiegħek**, inkluz epatite B u/jew Ċ. It-tabib tiegħek jista' jevalwa kemm hi severa l-marda tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi tistax tiehu din il-medicina.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi nies li jkunu qed jieħdu medicini għal infezzjoni tal-HIV jizviluppaw kondizzjonijiet ohra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġh fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam

Jehtieg li tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Juluca.

→ **Aqra l-informazzjoni "Effetti sekondarji ohra possibbli" f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex għal użu fit-tfal jew fl-adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena, għax ma ġietx studjata f'dawn il-pazjenti.

Medicini ohra u Juluca

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

Juluca m'għandux jittiehed ma' xi medicini ohra (ara "Tihux Juluca" aktar 'il fuq f'sezzjoni 2).

Xi medicini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Juluca, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Juluca jista' jaffettwa wkoll kif jaħdmu xi medicini ohra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini *fil-lista li ġejja*:

- metformin, biex tikkura **d-dijabete**
- medicini li jistgħu jikkawżaw taħbit tal-qalb irregolari ta' periklu għall-ħajja (*Torsade de Pointes*). Peress li numru differenti ta' medicini jistgħu jikkawżaw din il-kondizzjoni, għandek tistaqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju
- medicini msejha **antaċidi**, biex jikkuraw **indigestjoni u hruq ta' stonku**. **Tihux antaċidu** matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Juluca, jew tal-inqas 4 sigħat wara li tiehdu (ara wkoll sezzjoni 3, "Kif għandek tiehu Juluca")
- **supplimenti tal-kalcju, supplimenti tal-hadid u multivitamini** għandhom jittiehdu fl-istess ħin ta' Juluca mal-ikel. Jekk ma tistax tiehu dawn is-supplimenti fl-istess ħin ta' Juluca, **tihux supplement tal-kalcju, supplement tal-hadid jew multivitamini** matul is-6 sigħat qabel ma tiehu Juluca, jew tal-inqas 4 sigħat wara li tiehdu (ara wkoll sezzjoni 3, "Kif għandek tiehu Juluca")
- medicini msejha **antagonisti tar-riċettur H₂** (pereżempju cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) biex jikkuraw ulċeri fl-istonku jew **ulċeri intestinali** jew jintużaw biex **itaffu hruq ta'**

stonku minhabba rifluss tal-aċidu. Tihux dawn il-mediċini matul it-12-il siegħa qabel ma tieħu Juluca, jew tal-inqas 4 sigħat wara li tieħdu (ara wkoll sezzjoni 3, “Kif għandek tieħu Juluca”)

- kwalunkwe mediċina biex tikkura **infezzjoni tal-HIV**
- rifabutin, biex jikkura t-tuberkulożi (TB) u **infezzjonijiet batteriċi** oħra. Jekk tieħu rifabutin, it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jagħtik doża addizzjonali ta’ rilpivirine biex jikkura l-infezzjoni tal-HIV tiegħek (ara sezzjoni 3, “Kif għandek tieħu Juluca”)
- artemether/lumefantrine li jintużaw biex jipprevjenu milli taqbddek il-**malarja**
- clarithromycin u erythromycin, biex jikkuraw **infezzjonijiet batteriċi**
- methadone, li jintuża fil-kura ta’ dipendenza fuq l-opjojdi
- dabigatran etexilate, jintuża biex jikkura u jipprevjeni l-**koagulazzjoni tad-demem**.

→ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qed tieħu xi waħda minn dawn. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li teħtieġ aktar visti.

Tqala

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

→ **L-użu ta’ Juluca mhuwiex rakkomandat. Itlob il-parir tat-tabib tiegħek.**

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tista’ toħroġ tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser jirrevedi l-kura tiegħek. Tiqafx tieħu Juluca mingħajr ma tikkonsulta t-tabib tiegħek, peress li dan jista’ jagħmel ħsara lilek u lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.

Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f’nisja li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista’ tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider

Ammont żgħir tal-ingredjent, dolutegravir, f’Juluca jista’ jgħaddi fil-ħalib tas-sider tiegħek. Mhux magħruf jekk l-ingredjent l-iehor, rilpivirine, jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda’, jew qed taħseb biex tredda’, għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Juluca jista’ jistordik, jagħmlek għajjen/a jew bi nġhas u jkollu effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas allert.

→ Issuqx jew thaddem magni sakemm ma tkunx ċert li m’intix affettwat.

Juluca fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi intolleranza għal xi tipi ta’ zokkor, tkellem mat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Juluca

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata ta’ Juluca hija **pillola waħda darba kuljum**. Juluca **għandu jittiehed mal-ikel**. Ikla hija importanti biex tikseb il-livelli korretti ta’ mediċina f’gismek. Xarba nutrittiva li għandha ħafna proteini waħidha ma tissostitwix l-ikel.
- Tomgħodx, tfarrakx jew taqsamx il-pillola, biex tagħmel ċert li tittiehed id-doża kollha.

Rifabutin

Rifabutin, mediċina li tikkura xi infezzjonijiet batteriċi, tista’ tbaxxi l-ammont ta’ Juluca f’gismek u tagħmlu inqas effettiv.

Jekk tieħu rifabutin, it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn li jagħtik doża addizzjonali ta’ rilpivirine. Hu l-pillola ta’ rilpivirine fl-istess hin meta tieħu Juluca .

→ Kellem lit-tabib tieghek għal aktar parir dwar kif tiehu rifabutin ma' Juluca .

Mediċini antaċidi

L-antaċidi, li jikkuraw indigestjoni u ħruq ta' stonku, jistgħu jwaqqfu milli Juluca jiġi assorbit f'gismek u jagħmluh inqas effettiv.

Tihux antaċidu matul is-6 sigħat qabel tiehu Juluca, jew tal-inqas 4 sigħat wara li tiehdu.

→ Kellem lit-tabib tieghek għal aktar parir dwar kif tiehu mediċini li jbaxxu l-aċidu ma' Juluca .

Supplimenti tal-kalcju, supplimenti tal-hadid jew multivitamini

Supplimenti tal-kalcju, supplimenti tal-hadid jew multivitamini jistgħu jwaqqfu milli Juluca jiġi assorbit f'gismek u jagħmluh inqas effettiv.

Supplimenti tal-kalcju, supplimenti tal-hadid jew multivitamini għandhom jittiehdu fl-istess ħin ta' Juluca . Juluca għandu jittiehed mal-ikel.

Jekk ma tistax tiehu dawn is-supplimenti fl-istess ħin ta' Juluca, tihux supplimenti tal-kalcju, supplimenti tal-hadid jew multivitamini matul is-6 sigħat qabel tiehu Juluca, jew tal-inqas 4 sigħat wara li tiehdu.

→ Kellem lit-tabib tieghek għal aktar parir dwar kif tiehu supplimenti tal-kalcju, supplimenti tal-hadid jew multivitamini ma' Juluca.

Antagonisti tar-riċettur H₂ (pereżempju cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine)

Mediċini ta' antagonisti tar-riċettur H₂ jistgħu jwaqqfu milli Juluca jiġi assorbit f'gismek u jagħmluh inqas effettiv.

Tihux dawn il-mediċini matul it-12-il siegħa qabel tiehu Juluca, jew tal-inqas 4 sigħat wara li tiehdu.

→ Kellem lit-tabib tieghek għal aktar parir dwar kif tiehu dawn il-mediċini ma' Juluca .

Jekk tiehu Juluca aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli ta' Juluca **kkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek immedjatament**. Jekk possibbli, urihom il-pakkett ta' Juluca.

Jekk tinsa tiehu Juluca

Jekk tinnota fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih normalment tiehu Juluca, għandek tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Il-pillola ta' Juluca għandha tittiehed mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu. Jekk tinnota wara 12-il siegħa, aqbez dik id-doża u hu d-doża li jmiss bħas-soltu.

→ **M'għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti inqas minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Juluca, hu pillola oħra mal-ikel. Jekk tirremetti iktar minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Juluca m'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra sakemm jasal il-ħin għad-doża skedata li jmiss tieghek.

Tiqafx tiehu Juluca mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek

Hu din il-mediċina sakemm jirrakkomandalek it-tabib tieghek. Tiqafx tiehdu sakemm ma jkunx it-tabib li jgħidlek tagħmel dan.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd, **għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tieghek dwar kwalunkwe tibdil f'saħħtek**.

Reazzjonijiet allergiċi

Juluca fih dolutegravir. Dolutegravir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensitività eċċessiva*. Din hija reazzjoni mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100) f' nies li jkunu qegħdin jiehdu dolutegravir. Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- raxx tal-ġilda
 - temperatura għolja (*deni*)
 - nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
 - nefha, xi drabi tal-wiċċ jew tal-ħalq (*angjoedema*), li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs
 - uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi
- **Ara tabib minnufih.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel testijiet biex jiċċekkja l-fwied, il-kliwi jew id-demmi tiegħek, u jista' jgħidlek tiegħ tiegħu Juluca.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- dijarea
- thossok imqalla (*dardir*)
- diffikultà biex torqod (*insomnija*).

Effetti sekondarji komuni hafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmi huma:

- żieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied (aminotransferases)
- żieda fil-kolesterol
- żieda fl-amilażi pankreatika (enzima ta' diġestjoni).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- telf ta' aptit
- raxx
- ħakk (*prurite*)
- tkun ma tiflaħx (*remettar*)
- uġiġħ jew skumdità fl-istonku (*addome*)
- żieda fil-piż
- gass (*flatulenza*)
- thossok imħeddel
- disturbi tal-irqad
- ħolm anormali
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- dipressjoni (emozzjonijiet ta' dwejjaq kbar u thossok mhux apprezzat)
- burdata dipressa
- ansjetà
- ħalq xott.

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmi huma:

- żieda fil-livell ta' enzimi prodotti fil-muskoli (creatinine phosphokinase).
- numru mnaqqas ta' pjastrini, li huma involuti fil-koagulazzjoni tad-demmi
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi
- nuqqas fl-emoglobina
- żieda fit-trigliceridi (tip ta' xaħam)
- żieda fil-lipase (enzima involuta fit-tkissir tax-xaħam)
- żieda fil-bilirubina (test tal-funzjoni tal-fwied) f' demmek.

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100:**

- reazzjoni allergika (*sensittività eċċessiva*) (ara “reazzjonijiet allergiċi” aktar ’il fuq f’ din is-sezzjoni)
- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- ħsibijiet ta’ suwiċidju u mġiba suwiċidali (b’mod partikolari f’pazjenti li qabel kellhom dipressjoni jew problemi tas-saħħa mentali)
- attakk ta’ paniku
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fil-muskoli

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 1000**:

- insuffiċjenza tal-fwied (is-sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn jew awrina skura mhux tas-soltu).
- suwiċidju (speċjalment f’pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta’ saħħa mentali qabel)

→ **Ghid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok kwalunkwe problema ta’ saħħa mentali (ara wkoll problemi oħra ta’ saħħa mentali aktar ’il fuq).

Frekwenza mhux magħrufa

Ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli:

- sinjali jew sintomi ta’ infjammazzjoni jew infezzjoni, pereżempju, deni, sirdiet ta’ bard, għaraq (*sindrome ta’ riattivazzjoni immuni*).
- kundizzjoni fejn iċ-ċelluli ħomor tad-demem ma jiffurmawx sew (*anemija sideroblastika*)

Effetti sekondarji oħra possibbli

Nies li jkunu qed jieħdu terapija kombinata għall-HIV jistgħu jkollhom effetti sekondarji oħra.

Sintomi ta’ infezzjoni u infjammazzjoni

Nies b’infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Jistgħu jiżviluppaw sintomi ta’ infezzjoni, ikkawżati minn infezzjonijiet antiki mohbija li jerġgħu jidhru hekk kif il-ġisem jiġġilidhom. Is-sintomi nprmalment jinkludu **deni**, flimkien ma’ xi wħud milli ġejjin:

- uġiġħ ta’ ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà biex tieħu n-nifs.

F’kazijiet rari, kif is-sistema immuni tibda ssir aktar b’saħħitha, din tista’ tattakka wkoll it-tessut b’saħħtu tal-ġisem (*disturbi awtoimmuni*). Is-sintomi ta’ disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw bosta xhur wara li tkun bdejt tieħu l-medicina biex tikkura l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (tahbit tal-qalb mġaġġel jew irregolari) jew roġħda
- attività eċċessiva (irrekwjetezza u moviment eċċessivi)
- dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi lejn il-parti tan-nofs tal-ġisem.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi ta’ infezzjoni jew jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi ta’ hawn fuq:

→ **Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux medicini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam

Xi nies li jkunu qed jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kondizzjoni msejha *osteonekrozi*. B’din il-kondizzjoni, partijiet tat-tessut tal-għadam jmutu minħabba provvista ta’ demm imnaqqsa għall-għadma. In-nies għandhom aktar probabbiltà li jkollhom din il-kondizzjoni:

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal perjodu ta' żmien twil
- jekk qed jieħdu wkoll mediċini antiinfjammatorji msejha kortikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkoħol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom huma dgħajfa hafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- uġiġħ fil-ġogi (speċjalment fil-ġenb, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqtaq.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:

→ **Għid lit-tabib tiegħek.**

Effetti fuq il-piż, il-lipidi fid-demem u l-glukożju fid-demem

Matul it-terapija tal-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u l-glukożju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut ma' saħħa u stil ta' ħajja li qed terġa' tiġi għan-normal, u xi kultant għall-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek se jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Juluca

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa. Tneħħix id-dessikant.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Juluca

- Is-sustanzi attivi huma dolutegravir u rilpivirine. Kull pillola fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg rilpivirine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone (K29/32), sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, povidone (K30), polysorbate 20, silicified microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol- parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172).
Ara 'Tihux Juluca' u 'Juluca fih lactose' f'sezzjoni 2.
- Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

Kif jidher Juluca u l-kontenut tal-pakkett

Juluca pillola miksija b'rita huma pilloli roża, ovali, bikonvessi mnaqqxa b'“SV J3T” fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksija b'rita huma pprovduti fi fliexken b'ghatu li ma jinfetahx mit-tfal.
Kull flixkun fih 30 pillola miksija b'rita u dessikant biex inaqas l-umdità. Ladarba jkun infetah il-flixkun, zomm id-dessikant fil-flixkun, tneħhih.
Pakketti multipli li fihom 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita) huma disponibbli wkoll.
Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jkunu disponibbli fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
In-Netherlands

Il-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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 ehf.
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
Tel: +371 80205045

Polska

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

Portugal

VIIVHIV 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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.