

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Juluca 50 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 52 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Rosa, ovale, bikonvekse tabletter, omtrentlige dimensjoner 14 x 7 mm, preget med «SV J3T» på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Juluca er indisert til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA <50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime i minst seks måneder uten tidligere virologisk svikt og med ingen kjent eller mistenkt resistens mot noen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer eller integrasehemmer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dolutegravir/rilpivirin bør forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen av Juluca er én tablett én gang daglig. Tabletten skal tas sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

Separate legemidler med dolutegravir eller rilpivirin er tilgjengelige der seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert (se pkt. 4.5). I disse tilfellene henvises legen til preparatomtalen for disse legemidlene.

Glemt dose

Dersom pasienten glemmer en dose med Juluca, bør pasienten ta den glemte dosen sammen med et måltid så raskt som mulig, dersom neste dose ikke skal tas innen 12 timer. Dersom neste dose skal tas innen 12 timer, bør ikke pasienten ta den glemte dosen og fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av dolutegravir/rilpivirin, bør en ny tablett med dolutegravir/rilpivirin tas med et måltid. Hvis en pasient kaster opp etter mer enn 4 timer etter inntak av dolutegravir/rilpivirin, trenger ikke pasienten å ta en ny dose med dolutegravir/rilpivirin før neste planlagte dose.

Eldre

Det er begrenset data tilgjengelig for bruken av Juluca hos pasienter på 65 år og over. Det er ingen bevis for at eldre pasienter trenger en annen dose enn yngre voksne pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller endestadium nyresvikt skal dolutegravir/rilpivirin brukes med forsiktighet fordi plasmakonsentrasjoner av rilpivirin kan øke sekundært til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.5 og 5.2). Ingen data er tilgjengelig hos individer som får dialyse selv om hemodialyse eller peritoneal dialyse ikke er forventet å påvirke eksponeringen for dolutegravir eller rilpivirin (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score A eller B). Dolutegravir/rilpivirin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score C); derfor er ikke dolutegravir/rilpivirin anbefalt for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Juluca hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Juluca skal tas oralt, én gang daglig sammen **med et måltid** (se pkt. 5.2). Det anbefales at den filmdrasjerte tabletten svelges hel med vann og at den ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrasjon med følgende medisinske produkter:

- fampridin (også kjent som dalfampridin);
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- protonpumpehemmere, som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- systemisk deksametason, unntatt som en enkelt dose
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*, *prikkperikum*).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert med dolutegravir, og ble karakterisert av utslett, konstitusjonelle funn, og noen ganger, organdysfunksjon, inkludert alvorlige leverreaksjoner. Dolutegravir/rilpivirin skal seponeres umiddelbart dersom tegn eller symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner oppstår (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett i forbindelse med økning i leverenzymene, feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnlesjoner, konjunktivitt, ansiktsødem, eosinofili, angioødem). Klinisk status inkludert leveraminotransferaser og bilirubin bør overvåkes. Forsinket avbrudd i behandling

med dolutegravir/rilpivirin etter utbrudd av hypersensitivitet kan resultere i en livstruende allergisk reaksjon.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og økte lipid- og glukoseverdier i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan delvis være knyttet til sykdomskontroll og livsstil. For lipider og vekt er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt. For overvåking av lipider og glukose henvises det til etablerte retningslinjer for hivbehandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Kardiovaskulært

Ved supratherapeutiske doser (75 og 300 mg én gang daglig), har rilpivirin blitt assosiert med forlengelse av QTc-intervall på elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt 4.5 og 5.1). Rilpivirin ved anbefalt dose på 25 mg én gang daglig er ikke assosiert med en klinisk relevant effekt på QTc. Dolutegravir/rilpivirin bør brukes med forsiktighet når det gis samtidig med legemidler med en kjent risiko for Torsades de Pointes.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at dolutegravir/rilpivirin ikke kurerer hiv-infeksjon og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Derfor bør pasienter være under tett klinisk oppfølging av leger med erfaring i behandling av disse assosierte hivsykdommene.

Osteonekrose

Selv om etiologien anses som multifaktoriell (inkludert kortikosteroidbruk, bisfosfonater, alkoholkonsumpsjon, alvorlig immunsuppressjon, høyere kroppsmasseindeks), har tilfeller av osteonekrose blitt rapportert hos pasienter med framskredet hivsykdom og/eller langvarig eksponering for CART. Pasienter skal anbefales å oppsøke medisinsk oppfølging dersom de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesvansker.

Pasienter med hepatitt B eller C

Ingen kliniske data er tilgjengelig for pasienter med samtidig hepatitt B-infeksjon. Leger henvises til gjeldende behandlingsretningslinjer for hiv-infeksjon hos pasienter som er koinfisert med hepatitt B-virus. Begrenset data er tilgjengelig hos pasienter som er koinfisert med hepatitt C. En høyere insidens av økning i leververdier (grad 1) ble observert hos pasienter som ble behandlet med dolutegravir og rilpivirin og som var koinfisert med hepatitt C sammenlignet med de som ikke var koinfisert. Monitorering av leverfunksjonen er anbefalt hos pasienter med hepatitt B og/eller C koinfeksjon.

Legemiddelinteraksjoner

Dolutegravir/rilpivirin skal ikke administreres med andre antiretrovirale legemidler for behandling av hiv (se pkt. 4.5).

Juluca skal ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder dolutegravir eller rilpivirin, unntatt tilfeller av koadministrasjon med rifabutin (se pkt. 4.5).

H₂-reseptorantagonister

Dolutegravir/rilpivirin skal ikke administreres samtidig med H₂-reseptorantagonister. Disse legemidlene anbefales å gis 12 timer før eller 4 timer etter dolutegravir/rilpivirin (se pkt. 4.5).

Antacida

Dolutegravir/rilpivirin skal ikke administreres samtidig med antacida. Disse legemidlene anbefales å gis 6 timer før eller 4 timer etter dolutegravir/rilpivirin (se pkt. 4.5).

Tilskudd og multivitaminer

Kalsium- eller jerntilskudd, eller multivitaminer bør administreres samtidig med dolutegravir/rilpivirin, sammen med et måltid. Hvis kalsium- eller jerntilskudd, eller multivitaminer ikke kan tas samtidig med dolutegravir/rilpivirin, er det anbefalt at disse tilskuddene administreres 6 timer før eller 4 timer etter inntak av dolutegravir/rilpivirin (se pkt. 4.5).

Metformin

Dolutegravir økte metformin-konsentrasjoner. En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og seponering av administrasjon av dolutegravir/rilpivirin med metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt og derfor er det viktig å monitorere nyrefunksjon når det blir gitt samtidig med dolutegravir/rilpivirin. Denne kombinasjonen kan øke risikoen for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (stadie 3a kreatininclearance [CrCl] 45-59 ml/min) og en forsiktig tilnærming anbefales. Reduksjon av metformindosen bør sterkt vurderes.

Immunt rekonstitueringssyndrom

Hos hivinfiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved tidspunktet for initiering av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller resterende opportunistiske patogener oppstå og føre til kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Typisk har slike reaksjoner blitt observert innen de første ukene eller månedene ved initiering av CART. Relevante eksempler er *Cytomegalovirus* retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner, og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør evalueres og behandling innsettes når det er nødvendig. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert å oppstå ved immunt rekonstituering, men den rapporterte tiden før disse sykdommer oppstår er mer variabel og disse hendelsene kan oppstå mange måneder etter initiering av behandling.

Hjelpestoffer

Juluca inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre medisinske produkter og andre former for interaksjoner

Juluca skal brukes som et komplett regime for behandling av hiv-1 infeksjon og skal ikke administreres med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv. Derfor er ikke informasjon om legemiddelinteraksjoner med andre antiretrovirale legemidler inkludert. Juluca inneholder dolutegravir og rilpivirin, derfor er enhver interaksjon identifisert med disse virkestoffene relevante for Juluca. Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til dolutegravir og rilpivirin

Dolutegravir elimineres hovedsakelig gjennom metabolisme ved uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, cytokrom P450 (CYP)3A4, P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP); derfor kan legemidler som inducerer disse enzymerne senke dolutegravir plasmakonsentrasjon og redusere den terapeutiske effekten av

dolutegravir (se tabell 1). Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin og andre legemidler som hemmer disse enzymene kan øke dolutegravir plasmakonsentrasjon (se tabell 1).

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av enkelte antacida (se tabell 1).

Rilpivirin metaboliseres primært av CYP3A. Legemidler som inducerer eller hemmer CYP3A kan derfor påvirke clearance av rilpivirin (se pkt. 5.2). Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med legemidler som inducerer CYP3A kan resultere i redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin og kan redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir/rilpivirin (se tabell 1). Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med legemidler som hemmer CYP3A kan resultere i en økning i plasmakonsentrasjoner av rilpivirin (se tabell 1). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller endestadium nyresvikt, må kombinasjonen av dolutegravir/rilpivirin med en sterk CYP3A inhibitor kun brukes dersom fordelene oppveier risikoen (se pkt. 4.2).

Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med legemidler som øker gastrisk pH kan resultere i reduksjon av plasmakonsentrasjoner av rilpivirin som potensielt kan redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir/rilpivirin.

Effekten av dolutegravir og rilpivirin på farmakokinetikken til andre legemidler

Basert på *in vivo* og/eller *in vitro* data, forventes ikke dolutegravir å påvirke farmakokinetikken av legemidler som er substrater for noen viktige enzymer eller transportere som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (for mer informasjon se pkt 5.2).

In vitro, hemmet dolutegravir renal organisk kationtransporter 2 (OCT2) og "multidrug and toxin extrusion transporter 1" (MATE1). *In vivo*, ble en 10-14 % reduksjon av kreatininclearance (sekretorisk fraksjon er avhengig av OCT2 og MATE1 transport) observert hos pasienter. *In vivo*, kan dolutegravir øke plasmakonsentrasjonen av legemidler der ekskresjon er avhengig av OCT2 og/eller MATE1 (f. eks. fampridin (også kjent som dalfampridin), metformin) (se tabell 1 og pkt. 4.3 og 4.4).

In vitro, hemmet dolutegravir renale opptakstransportere, organisk aniontransportere (OAT)1 og OAT3. Basert på mangel på effekt på *in vivo* farmakokinetikk av OAT substratet tenofovir, er *in vivo* hemming av OAT1 usannsynlig. Hemming av OAT3 har ikke blitt studert *in vivo*. Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjoner av legemidler der ekskresjon er avhengig av OAT3.

Det er ikke sannsynlig at rilpivirin 25 mg én gang daglig har en klinisk relevant effekt på eksponering av legemidler metabolisert av CYP-enzym.

Rilpivirin hemmer P-gp *in vitro* (IC_{50} er 9,2 μM). I en klinisk studie, påvirket ikke rilpivirin signifikant farmakokinetikken til digoksin. Derimot kan det ikke helt ekskluderes at rilpivirin kan øke eksponeringen for andre legemidler transportert av P-gp som er mer sensitive for intestinal P-gp-hemming, f.eks. dabigatraneteksilat.

Rilpivirin er en *in vitro* hemmer av transporteren MATE-2K med en IC_{50} på < 2,7 nM. De kliniske implikasjonene av dette funnet er foreløpig ukjent.

Interaksjonstabell

Utvalgte etablerte og teoretiske interaksjoner mellom dolutegravir, rilpivirin og koadministrerte legemidler er listet opp i tabell 1. (økning er indikert som «↑», reduksjon som «↓», ingen endring som «↔», areal under konsentrasjonen mot tidskurven som «AUC», maksimal observert konsentrasjon som « C_{max} », minimum observert konsentrasjon som « C_{min} », konsentrasjon på slutten av doseringsintervallet som « C_t »).

Tabell 1: Legemiddelinteraksjoner

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger ved koadministrasjon
Antivirale legemidler		
Tenofovirdisoproksil / dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Ingen dosejustering er nødvendig
Tenofovirdisoproksil / rilpivirin ^{1,2}	Tenofovir ↔ Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Tenofoviralafenamid / dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig
Tenofoviralafenamid / rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔	
Lamivudin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig
Lamivudin/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Ikke studert)	
Entekavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig
Entekavir/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Ikke studert)	
Daklatasvir/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Ingen dosejustering er nødvendig

Daklatasvir/ rilpivirin	Daklatasvir ↔ Rilpivirin ↔	
Simeprevir/ dolutegravir Simeprevir/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25% C_{max} ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10%	Ingen dosejustering er nødvendig
Sofosbuvir / dolutegravir ¹ Sofosbuvir / rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21% Sofosbuvir metabolitt GS- 331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Ledipasvir/ sofosbuvir / dolutegravir ¹ Ledipasvir/ sofosbuvir / rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin ↔ AUC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3% Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1% Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% C_{max} ↓ 4% Sofosbuvir metabolitt GS- 331007 ↔ AUC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%	Ingen dosejustering er nødvendig.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig.

Sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir metabolitt GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ribavirin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Ribavirin/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Ikke studert)	
Andre aktive substanser		
Antiarytmika		
Digoksin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Digoksin/ rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔ Digoksin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Antikonvulsiva		
Karbamazepin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Metabolske indukere kan signifikant redusere dolutegravir/rilpivirin plasmakonsentrasjoner, og resultere i tap av terapeutisk effekt. Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med disse metabolske induserne er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Karbamazepin/ rilpivirin	Rilpivirin↓ Ikke studert. Signifikant nedgang i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet (induksjon av CYP3A enzymer).	
Okskarbazepin Fenytoin Fenobarbital/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ Ikke studert. Nedgang forventet grunnet induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymer, en lignende reduksjon i eksponering med karbamazepin er forventet observert.	Metabolske indukere kan signifikant redusere dolutegravir/rilpivirin plasmakonsentrasjoner, og resultere i tap av terapeutisk effekt. Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med disse metabolske induserne er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Okskarbazepin Fenytoin Fenobarbital/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ikke studert. Signifikant nedgang i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet (induksjon av CYP3A enzymer).	
Azol-antimykotika		
Ketokonazol/ dolutegravir Ketokonazol/ rilpivirin ^{1,2}	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (hemming av CYP3A enzymer). Ketokonazol AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (induksjon av CYP3A grunnet en høy rilpivirin-dose i studien).	Ingen dosejustering er nødvendig.
Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol/ dolutegravir Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin ↑ Ikke studert. Kan føre til en økning i plasmakonsentrasjoner av rilpivirin (hemming av CYP3A enzymer).	Ingen dosejustering er nødvendig.
Naturlegemidler		
Johannesurt/ dolutegravir Johannesurt/ rilpivirin	Dolutegravir ↓ Ikke studert. Nedgang forventet pga. induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymer, en lignende reduksjon i eksponering med karbamazepin er forventet observert. Rilpivirin ↓	Koadministrasjon kan føre til signifikant reduksjon i rilpivirin plasmakonsentrasjoner. Dette kan resultere i tap av terapeutisk effekt av dolutegravir/rilpivirin. Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med Johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3).

	Ikke studert. Signifikant nedgang i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet (induksjon av CYP3A enzymer).	
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kjent som dalfampridin) / Dolutegravir	Fampridin ↑	Koadministrasjon av dolutegravir har potensiale til å forårsake anfall grunnet økt plasmakonsentrasjon av fampridin via hemming av OCT2-transportør; samtidig administrering har ikke blitt studert. Samtidig administrering av fampridin med dolutegravir/rilpivirin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Protonpumpehemmere</i>		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ dolutegravir Omeprazol/ Rilpivirin^{1,2} Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ Ikke studert Rilpivirin AUC ↓ 40% C_{min} ↓ 33% C_{max} ↓ 40% (reduert absorpsjon på grunn av gastrisk pH-økning). Omeprazol AUC ↓ 14% C_{min} NA C_{max} ↓ 14% Rilpivirin ↓ Ikke studert. Signifikant nedgang i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet (reduert absorpsjon på grunn av gastrisk pH-økning).	Koadministrasjon kan signifikant senke rilpivirin plasmakonsentrasjon. Dette kan resultere i tap av terapeutisk effekt av dolutegravir/rilpivirin. Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med protonpumpehemmere er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>H₂-reseptorantagonister</i>		
Famotidin Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ dolutegravir Famotidin/ rilpivirin^{1,2}	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin AUC ↓ 9%	Kombinasjonen av dolutegravir/rilpivirin og H₂-reseptorantagonister skal brukes med spesiell forsiktighet. Kun H₂-reseptorantagonister som kan doseres én gang daglig kan brukes. H₂-reseptorantagonister bør tas godt adskilt i tid fra administrering av

40 mg enkeltdose tatt 12 timer før rilpivirin	C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	dolutegravir/rilpivirin (minst 4 timer etter eller 12 timer før bruk)
Famotidin/ rilpivirin ^{1,2} 40 mg enkeltdose tatt 2 timer før rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (redusert absorpsjon på grunn av gastrisk pH-økning)	
Famotidin/ rilpivirin ^{1,2} 40 mg enkeltdose tatt 4 timer etter rilpivirin	Rilpivirin AUC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ikke studert. Signifikant nedgang i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet (redusert absorpsjon på grunn av gastrisk pH-økning).	
<i>Antacida og tilskudd</i>		
Antacida (f.eks., aluminium magnesiumhydroksid, og/eller kalsiumkarbonat)/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C_{24} ↓ 74% (Kompleks binding til polyvalente ioner).	Kombinasjonen av dolutegravir/rilpivirin og antacida skal brukes med spesiell forsiktighet. Antacida bør tas godt adskilt i tid fra administrering av dolutegravir/rilpivirin (minst 6 timer før eller 4 timer etter).
Antacida (f.eks., aluminium magnesiumhydroksid, og/eller kalsiumkarbonat)/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Ikke studert. Signifikant nedgang i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet (redusert absorpsjon pga. gastrisk pH-økning).	
Kalsiumtilskudd/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Kompleksbinding til polyvalente ioner).	Kombinasjonen av dolutegravir/rilpivirin og tilskudd skal brukes med spesiell forsiktighet. Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer bør tas samtidig med dolutegravir/rilpivirin med et måltid.
Jerntilskudd/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56%	Hvis kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer ikke kan tas samtidig med dolutegravir/rilpivirin, bør disse tilskuddene tas godt separert fra dolutegravir/rilpivirin (minimum 6 timer før eller 4 timer etter).

	(Kompleksbinding til polyvalente ioner).	
Multivitamin/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Kompleksbinding til polyvalente ioner).	
Kortikosteroider		
Prednison/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Ingen dosejustering er nødvendig.
Prednison/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (ikke studert)	
Deksametason/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Koadministrasjon kan føre til signifikant reduksjon i rilpivirin plasmakonsentrasjoner. Dette kan resultere i tap av terapeutisk effekt av dolutegravir/rilpivirin. Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med systemisk deksametason er kontraindisert (unntatt som enkeltdose) se pkt. 4.3. Alternativer bør vurderes, spesielt for langvarig bruk.
Deksametason/ rilpivirin (systemisk, unntatt for enkelt dose-behandling)	Rilpivirin ↓ Ikke studert. Doseavhengig reduksjon i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet (induksjon av CYP3A enzymer)	
Antidiabetika		
Metformin/ dolutegravir ¹	Metformin ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og seponering av samtidig bruk av dolutegravir/rilpivirin og metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon bør en dosejustering av metformin vurderes når det koadministreres med dolutegravir, på grunn av økt risiko for laktacidose grunnet økt metforminkonsentrasjon hos disse pasientene (pkt. 4.4).
Metformin/ rilpivirin ¹	Metformin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymer).	Koadministrasjon kan føre til signifikant reduksjon i rilpivirin plasmakonsentrasjoner. Dette kan resultere i tap av terapeutisk effekt av dolutegravir/rilpivirin. Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifampicin/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (induksjon av CYP3A enzymer). Rifampicin	

	AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔	
Rifabutin/ dolutegravir¹ Rifabutin/ rilpivirin¹ 300 mg én gang daglig² 300 mg én gang daglig (+ 25 mg én gang daglig rilpivirin) 300 mg én gang daglig (+ 50 mg én gang daglig rilpivirin)	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_{τ} ↓ 30% (induksjon av UGT1A1 og CYP3A enzymer). Rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31% Rilpivirin AUC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%* * sammenlignet med rilpivirin 25 mg én gang daglig alene (induksjon av CYP3A enzymer)	Koadministrasjon forårsaker sannsynligvis signifikant reduksjon i rilpivirin plasmakonsentrasjoner (induksjon av CYP3A enzymer). Når Juluca koadministreres med rifabutin, skal en 25 mg tablett av rilpivirin tas som tillegg hver dag samtidig med Juluca, så lenge den samtidige behandlingen med rifabutin pågår (en separat formulering av rilpivirin er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Rifapentin/ dolutegravir Rifapentin/ rilpivirin	Dolutegravir ↓ (Ikke studert) Rilpivirin ↓ Ikke studert. Signifikant reduksjon i rilpivirin plasmakonsentrasjoner er forventet.	Koadministrasjon kan føre til signifikant reduksjon i rilpivirin plasmakonsentrasjoner. Dette kan resultere i tap av terapeutisk effekt av dolutegravir/rilpivirin (induksjon av CYP3A enzymer). Koadministrasjon av dolutegravir/rilpivirin med rifapentin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antimalariamidler</i>		
Artemeter/ lumefantrin/ dolutegravir Artemeter/ lumefantrin/rilpivirin	Dolutegravir ↔ (ikke studert) Rilpivirin ↓	Kombinasjonen av dolutegravir/rilpivirin og artemeter/lumefantrin skal brukes med forsiktighet.

	Ikke studert. Redusert eksponering av rilpivirin er forventet (induksjon av CYP3A-enzymet).	
Atovakvon/ proguanil/ dolutegravir Atovakvon/ proguanil/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin ↔ (Ikke studert).	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Makrolidantibiotika</i>		
Klaritromycin Erytromycin/ dolutegravir Klaritromycin Erytromycin/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin ↑ Ikke studert. Økt eksponering av rilpivirin er forventet (hemming av CYP3A enzymet).	Der det er mulig, burde alternativer som azitromycin vurderes.
<i>Orale kontraseptiva</i>		
Etinyløstradiol (EE) ¹ og norelgestromin (NGMN) ¹ / dolutegravir Etinyløstradiol (EE) ¹ og noretindron ¹ / rilpivirin	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% Rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Noretindron ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *basert på historiske kontroller.	Dolutegravir eller rilpivirin endret ikke etinyløstradiol og norelgestromin (dolutegravir) eller noretindron (rilpivirin) plasmakonsentrasjoner i et klinisk relevant omfang. Ingen dosejustering for orale kontraseptiva er nødvendig ved koadministrasjon med Juluca.
<i>Analgetika</i>		
Metadon/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Ingen dosejustering er nødvendig ved oppstart av koadministrasjon av metadon med dolutegravir/rilpivirin. Derimot anbefales klinisk overvåkning fordi vedlikeholdsbehandling av metadon må justeres hos enkelte pasienter.

Metadon/ rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) metadon: AUC ↓ 16% Cmin: ↓22% Cmax: ↓ 14% *basert på historiske kontroller.	
Paracetamol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Paracetamol/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Antikoagulantia		
Dabigatraneteksilat/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Kombinasjonen av dolutegravir/rilpivirin og dabigatraneteksilat skal brukes med forsiktighet.
Dabigatraneteksilat/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ Ikke studert. Dabigatraneteksilat ↑ En risiko for økning i dabigatran plasmakonsentrasjoner kan ikke ekskluderes (hemming av intestinal P-gp).	
HMG CO-A reduktasehemmere		
Atorvastatin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Atorvastatin/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorvastatin AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
Fosfodiesterase type 5 (PDE-5)-hemmere		
Sildenafil/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.

dolutegravir Sildenafil/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafil ↔ AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Vardenafil Tadalafil/ dolutegravir Vardenafil Tadalafil/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Ikke studert) Rilpivirin ↔ (Ikke studert)	Ingen dosejustering er nødvendig.

¹ Interaksjonen mellom dolutegravir og/eller rilpivirin og legemidlet ble evaluert i en klinisk studie. Alle andre legemiddelinteraksjoner som vist er forventet.

² Denne interaksjonsstudien har blitt utført med en dose høyere enn anbefalt dose for rilpivirin for å vurdere den maksimale effekten på koadministrert legemiddel.
NA = Ikke aktuelt.

QT-forlengende legemidler

Det er begrenset informasjon tilgjengelig om potensialet for en farmakodynamisk interaksjon mellom rilpivirin og legemidler som forlenger QTc-intervallet i EKG. I en studie med friske personer, har supratherapeutiske doser av rilpivirin (75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig) vist å forlenge QTc-intervallet i EKG (se pkt. 5.1). Dolutegravir/rilpivirin skal brukes med forsiktighet når det koadministreres med et legemiddel med en kjent risiko for Torsades de Pointes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lavere eksponeringer av dolutegravir og rilpivirin ble observert under graviditet (se pkt. 5.1, 5.2). I fase 3 studier har lavere eksponeringer av rilpivirin, lik den som er sett under graviditet, vært assosiert med en økt risiko for virologisk svikt. Bruk av Juluca under graviditet er ikke anbefalt.

En stor mengde data om gravide kvinner (mer enn 1000 eksponerte utfall) indikerer ingen misdannelser eller foster/neonatal toksisitet assosiert med dolutegravir. En moderat mengde data om gravide kvinner (mellom 300-1000 graviditetsutfall) indikerer ingen misdannelser eller foster/neonatal toksisitet fra rilpivirine.

Det er ingen eller begrenset mengde data (mindre enn 300 eksponerte utfall) fra bruk av denne doble kombinasjonen i svangerskapet.

Sikkerhet og effekt av en dobbeltbehandling med dolutegravir + rilpivirine har ikke blitt undersøkt under graviditet.

To store fødselsutfallsovervåkingsstudier (mer enn 14 000 graviditetsutfall) i Botswana (Tsepamo) og Eswatini, og andre kilder, indikerer ikke økt risiko for nevralrørsdefekter etter dolutegravireksponering.

Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle befolkningen ligger i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levendefødsler (0,05-0,1 %).

Data fra Tsepamo-studien viser ingen signifikant forskjell i forekomsten av nevrالرrørdefekter (0,11 %) hos spedbarn hvis mødre tok dolutegravir ved tidspunkt for befruktning (mer enn 9 400 eksponeringer) sammenlignet med de som tok antiretrovirale regimer som ikke inneholdt dolutegravir ved tidspunkt for befruktning (0,11 %), eller sammenlignet med kvinner uten hiv (0,07 %).

Data fra Eswatini-studien viser samme forekomst av nevrالرrørdefekter (0,8 %) hos spedbarn hvis mødre tok dolutegravir ved tidspunkt for befruktning (mer enn 4 800 eksponeringer), som spedbarn av kvinner uten hiv (0,08 %)

Data som er analysert fra Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) fra mer enn 1000 graviditeter med dolutegravirbehandling i første trimester og mellom 300 – 1000 graviditeter med rilpivirinebehandling i første trimester, indikerer ikke økt risiko for større medfødte misdannelser med enten dolutegravir eller rilpivirine sammenlignet med bakgrunnsraten eller kvinner med hiv. Det er ingen eller begrenset mengde APR-data (mindre enn 300 eksponeringer i første trimester) fra bruk av dolutegravir + rilpivirine hos gravide kvinner.

I reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr med dolutegravir ble det ikke identifisert noen negativ påvirkning på utvikling, inkludert nevrالرrørmisdannelse. For rilpivirin indikerer ikke dyrestudier reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Dolutegravir krysser over i placenta hos mennesker. Hos hiv-smittede gravide kvinner var median føtal navlestrengskonsentrasjon av dolutegravir omtrent 1,3 ganger høyere sammenlignet med mors perifer plasmakonsentrasjon.

Det er utilstrekkelig informasjon om effekten av dolutegravir hos nyfødte.

Amming

Det er ikke kjent om rilpivirin blir skilt ut i morsmelk. Tilgjengelige toksikologiske data på dyr har vist utskillelse av rilpivirin i melk. Dolutegravir skilles ut i morsmelk i små mengder (en median dolutegravir morsmelk til mors plasma ratio på 0,033 er vist). Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir på nyfødte/spedbarn.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av dolutegravir eller rilpivirin på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen klinisk relevante effekter på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Juluca har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at utmattelse, svimmelhet og døsighet har blitt rapportert under behandling med komponentene i Juluca. Pasientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen til Juluca bør tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De oftest rapporterte bivirkningene med Juluca (fra kliniske studier – se pkt. 5.1) var diaré (2 %) og hodepine (2 %).

Den mest alvorlige bivirkningsreaksjonen relatert til behandlingen med dolutegravir (samlet fra fase IIb og fase III kliniske studier), observert hos en individuell pasient, var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Informasjonskildene for sikkerhetsdatabasen inkluderer 2 identiske, randomiserte, åpne studier SWORD-1 og SWORD-2 (se pkt. 5.1), samlede studier fra individuelle komponenter og erfaringer etter markedsføring.

Bivirkningene som anses som mulig relatert til behandling med komponentene i Juluca fra kliniske studier og erfaring fra etter markedsføring er listet opp i tabell 2 etter kroppssystemer, organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Tabulert liste over bivirkninger av Juluca basert på kliniske studier og erfaring etter markedsføring med Juluca og de individuelle komponentene i Juluca

Systemorganklasse (SOC)	Frekvens Kategori ¹	Alvorlige legemiddelreaksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	reduksjon i antall hvite blodceller reduksjon i hemoglobin redusert platetall
	Ikke kjent	sideroblastisk anemi ²
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	hypersensitivitet (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent	immunt rekonstitueringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	økt total kolesterol (fastende) økt LDL-kolesterol (fastende)
	Vanlige	redusert appetitt økt triglyserider (fastende)
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	insomnia
	Vanlige	unormale drømmer depresjon søvnforstyrrelser nedstemt humør angst

	Mindre vanlige	selvmordstanker eller selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen), panikkanfall
	Sjeldne	fullført selvmord (særlig hos pasienter med en tidligere depresjon eller psykisk lidelse)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	hodepine svimmelhet
	Vanlige	døsighet
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	kvalme økt pankreatisk amylase diaré
	Vanlige	magesmerter oppkast flatulens økt lipase abdominalt ubehag smerter i øvre del av mage munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	økning i transaminaser (alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) økning)
	Vanlige	økt bilirubin
	Mindre vanlige	hepatitt
	Sjeldne	akutt leversvikt ³
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	utslett pruritus
Muskel/skjelett og bindevevssykdommer	Mindre vanlige	artralgi myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	utmattelse
Undersøkelser	Vanlige	forhøyet kreatin fosfokinase (CPK), vektøkning
¹ Frekvenser er gitt på bakgrunn av maksimum frekvenser observert i samlet SWORD-studier eller studier med de individuelle komponentene ² Reversibel sideroblastisk anemi har blitt rapportert med dolutegravir-holdige behandlingsregimer. Dolutegravirs rolle i disse tilfellene er uklar.		

³ Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføringstillatelse for dolutegravir i kombinasjon med andre ARVer. Frekvenskategorien sjeldne ble estimert basert på rapporter etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endringer i laboratorieverdier

Dolutegravir eller rilpivirin har blitt assosiert med økning i serumkreatinin som forekom i den første uken av behandling når de ble administrert med andre antiretrovirale legemidler. Økninger i serumkreatinin forekom innen de første fire ukene av behandling med dolutegravir/rilpivirin og forble stabile gjennom 148 uker. En gjennomsnittlig endring fra baseline på 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (SD 10,4 $\mu\text{mol/l}$) ble sett etter 148 ukers behandling. Disse endringene er relatert til hemming av aktiv transport, og anses ikke som klinisk relevante siden de ikke reflekterer en endring i glomerular filtrasjonshastighet.

Metabolske parametre

Vekt og nivå av blodlipider og glukose kan øke under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer eller tegn har blitt identifisert etter akutt overdose med dolutegravir eller rilpivirin utover de som er listet som bivirkninger.

Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen. Det finnes ingen spesifikk behandling for en overdose med dolutegravir/rilpivirin. Hvis en overdose skulle forekomme, bør pasienten gis støttende behandling med nødvendig oppfølging, inkludert monitorering av vitale tegn og EKG (QT-intervall), om nødvendig. Siden dolutegravir og rilpivirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at signifikante mengder av virkestoffene kan fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale legemidler for systemisk bruk, antivirale legemidler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR21

Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA) integrasjon som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI) av hiv-1. Rilpivirin-aktivitet medieres av ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 revers transkriptase (RT). Rilpivirin hemmer ikke de humane cellulære DNA polymerasene α , β og γ .

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet i cellekultur

IC₅₀ for dolutegravir i forskjellige laboratoriestammer ved bruk av PBMC var 0,5 nM, og ved bruk av MT-4 celler i området 0,7-2 nM. Lignende IC₅₀-verdier ble sett for kliniske isolater uten noen store forskjeller mellom subtypene; i et oppsett med 24 hiv-1-isolater av type A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var gjennomsnittlige IC₅₀-verdier 0,2 nM (variasjonsbredde 0,02-2,14). Den gjennomsnittlige IC₅₀ for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (variasjonsbredde 0,09-0,61).

Rilpivirin viste aktivitet mot laboratoriestammer av villtype hiv-1 i en akutt infisert T-cellelinje med en median IC₅₀-verdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin viste begrenset *in vitro* aktivitet mot hiv-2 med IC₅₀-verdier fra 2510 til 10830 nM.

Rilpivirin viste også antiviral aktivitet mot et bredt utvalg av hiv-1 gruppe M (klader A, B, C, D, F, G, H) primære isolater med IC₅₀-verdier fra 0,07 til 1,01 nM og gruppe O primære isolater med EC₅₀-verdier fra 2,88 til 8,45 nM.

Effekt av humant serum og serumproteiner

I 100 % humant serum, var den gjennomsnittlige proteinfoldendring for dolutegravir 75 ganger høyere, noe som resulterer i proteinjustert IC₉₀ på 0,064 µg/ml.

En reduksjon i antiviral aktivitet av rilpivirin ble sett i tilstedeværelse av 1 mg/ml alfa-1- surt glykoprotein, 45 mg/ml humant serumalbumin, og 50 % humant serum som demonstrert av median IC₅₀-verdier på henholdsvis 1,8, 39,2 og 18,5.

Resistens

Resistens in vitro

Seriepassasje ble brukt for å undersøke resistensutvikling *in vitro*. For dolutegravir, ved bruk av laboratoriestammen hiv-1 IIIB under passasje over 112 dager, oppsto de selekterte mutasjonene sakte, med substitusjoner i posisjonene S153Y og F; disse mutasjonene ble ikke selektert hos pasienter som ble behandlet med dolutegravir i de kliniske studiene. Ved å bruke stamme NL432 ble integrasemutasjonene E92Q (foldendring [FC] 3) og G193E (FC 3) selektert. Disse mutasjonene ble selektert hos pasienter som hadde eksisterende resistens mot raltegravir og som så ble behandlet med dolutegravir (listet som en sekundær mutasjon for dolutegravir).

I videre seleksjonsforsøk ved bruk av kliniske isolater av subtype B, ble mutasjonen R263K sett i alle fem isolatene (etter 20 uker og fremover). For subtype C (n=2) og A/G (n = 2) isolater ble integrasesubstitusjon R263K selektert i det ene isolatet, og G118R i to isolater. R263K ble rapportert hos to enkeltpasienter med subtypene B og C i fase III kliniske programmet hos ART-erfarne, INI naive forsøkspersoner, men uten effekter på følsomhet for dolutegravir *in vitro*. G118R senker følsomheten for dolutegravir i seterettete mutanter (FC 10), men ble ikke funnet hos pasienter som fikk dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutasjoner for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) påvirker ikke *in vitro* følsomhet for dolutegravir som enkeltmutasjoner. Når mutasjoner listet som sekundære integrasehemmer-assosierte mutasjoner (for raltegravir/elvitegravir) blir lagt til disse primære mutasjonene (ekskludert ved Q148) i forsøk med seterettete mutanter, forblir dolutegravirfølsomhet på eller nær villtype-nivå. I tilfelle med Q148-mutasjonvirus, ses økt dolutegravir FC på som antall av sekundær mutasjonsøkning. Effekten av Q148-baserte mutasjoner (H/R/K) samsvarte også med *in vitro* passasjeforsøk med seterettete mutasjoner. I seriepassasje med stamme NL432-baserte seterettete mutanter ved N155H eller E92Q, ble ingen videre seleksjon av resistens sett (FC uendret rundt 1). Derimot ble det ved startpassasje med mutanter med mutasjonen

Q148H (FC 1), akkumulert flere raltegravir-assosiert sekundære mutasjoner med en påfølgende økning av FC til verdier >10.

En klinisk relevant fenotypisk grenseverdi (FC vs villtype-virus) har ikke blitt fastlagt; genotypisk resistens var en bedre prediktor for utfallet.

Rilpivirin-resistente stammer ble selektert i cellekultur og startet fra villtype hiv-1 av ulike opphav og type i tillegg til NNRTI-resistent hiv-1. De vanligste observerte aminosyresubstitusjonene som oppsto inkluderte: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I. Resistens mot rilpivirin ble vurdert som tilstede når FC i EC₅₀-verdien var over den biologiske grenseverdien (BCO) til assayet.

Resistens in vivo

Gjennom 48 uker med komparative data, opplevde to individer som mottok dolutegravir pluss rilpivirin og to individer som fortsatte deres nåværende antiretroviralt regime (CAR) bekreftet virologisk svikt som førte til at kriteriene for manglende virologisk respons (CVW) ble oppfylt på tvers av de samlede SWORD-1 (201636) og SWORD-2 (201637) studiene. Totalt elleve individer som mottok dolutegravir pluss rilpivirin oppfylte CVW gjennom uke 148, se tabell 3. Den NNRTI-assosierte substitusjonen E138E/A og M230M/L ble oppdaget i tre og to individer på tilbaketrekningstidspunktet.

Tabell 3: Sammenndrag av resistens etter legemiddelklasse for individer med bekreftet ikke-virologisk responskriterier i tidlige og sene endringsfaser av SWORD studiene

Regime/ Behandlings eksponering (uker)*	HIV-1 RNA (k/ml) (tidspunkt)		Mutasjon ved legemiddelklassemutasjon (FC) ^{***}			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV/ 36	88 (Uke 24)	466 (Uke 24 UNS)	G193E	G193E (1,02)	ingen	ingen
DTG+RPV/ 47	1059771 (Uke 36)	1018 (Uke 36 UNS)	ingen	ingen	ingen	K101K/E (0,75)
DTG+RPV/ 21	162 (Uke 64)	217 (Uke 76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV/ 17	833 (Uke 64)	1174 (Uke 64 UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	ingen	ingen
DTG+RPV/ 88	278 (Uke 76)	2571 (Uke 88)	ingen	ingen	ingen	E138E/A (1,61)
DTG+RPV/ 92	147 (Uke 88)	289 (Uke 88 UNS)	ND	ingen	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV/ 105	280 (Uke 88)	225 (Uke 100)	ingen	ingen	ingen	ingen
DTG+RPV/ 105	651 (Uke 100)	1105 (Uke 100 UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV/ 120	118 (Uke 112)	230 (Uke 112 UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	ingen	M230M/L (2)

DTG+RPV/ 101	4294 (Uke 136)	7247 (Uke 136 UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)
* Resistenstesting ved virologisk svikt-tid mislykket for et individ. Derfor er ikke detaljer inkludert i denne tabellen. ** CVW ble møtt med to påfølgende viral doser etter dag 1 $\geq$ 50 k/ml, med den andre på $>$ 200 k/ml. *** Baseline analysen angir kun genotypiske data og ikke fenotypiske data. CAR = nåværende antiretroviralt regime; DTG+RPV = dolutegravir pluss rilpivirin SVW = mistenkt virologisk tilbaketrekningsskriterier; CVW = bekreftet ikke-virologisk responsskriterier; BL = baseline resistenstestingsresultater; VW = resistenstestingsresultater når CVW kriteriene har blitt møtt; UNS = ikke-planlagte besøk; "ND" Baseline testing ble ikke utført ettersom PBMC/fullblod-prøver ble ikke innhentet; "ingen" indikerer ingen observert motstand; "NR" indikerer data er ikke rapportert grunnet analysefeil eller prøveutilgjengelighet.						

Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + 2 NRTI i fase IIb og fase III, ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen, eller mot NRTI-klassen (n=876, oppfølging på 48-96 uker).

Hos pasienter med tidligere terapivikt, men naive for integraseklassen (SAILING-studien), ble det observert integrasehemmer-substitusjon hos 4/354 pasienter (oppfølging 48 uker) behandlet med dolutegravir, som ble gitt i kombinasjon med et bakgrunnsregime (BR) valgt av utprøver. Av disse 4, hadde 2 personer en unik R263K integrasesubstitusjon, med en maksimal FC på 1,93, én person hadde en polymorf V151V/I integrase-substitusjon, med maksimal FC på 0,92, og én person hadde allerede eksisterende integrasemutasjoner og er antatt å være behandlet med integrasehemmer eller infisert med integrasehemmer-resistent virus ved transmisjon. R263K-mutasjonen ble også selektert *in vitro* (se over).

Fra rilpivirin fase III-studier, i en samlet resistensanalyse fra uke 48 gjennomført med tidligere ubehandlede pasienter, hadde 62 (av totalt 72) med virologisk svikt i rilpivirin-gruppen resistensdata ved baseline og tid ved svikt. I denne analysen, var de følgende resistensassosierte mutasjonene (RAMs) assosiert med NNRTI resistens som oppsto hos minst 2 tilfeller av virologisk svikt med rilpivirin: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y, og F227C. I studiene, ble responsen ikke påvirket av tilstedeværelse av mutasjonene V90I og V189I ved baseline. E138K-substitusjon forekom oftest under rilpivirinbehandling, vanligvis i kombinasjon med M184I-substitusjon. I uke 48 analysen, hadde 31 av 62 tilfeller av virologisk svikt med rilpivirin samtidig NNRTI og NRTI RAMs; 17 av de 31 hadde kombinasjonen av E138K og M184I. De mest vanlige mutasjonene var de samme i uke 48- og uke 96-analyser. Fra uke 48 til uke 96 analysene, oppsto henholdsvis 24 (3,5 %) og 14 (2,1 %) ytterligere tilfeller av virologisk svikt i rilpivirin- og efavirenzgruppen.

Kryss-resistens

Setestyrte INI mutant virus

Dolutegravir-aktivitet ble bestemt mot et panel av 60 INI-resistente setestyrte mutante hiv-1 virus (28 med enkle substitusjoner og 32 med 2 eller flere substitusjoner). De enkle INI-resistente substitusjonene T66K, I151L, og S153Y utgjorde mer enn en 2-ganger reduksjon i dolutegravirfølsomhet (variasjonsbredde: 2,3-ganger til 3,6-ganger fra referanse). Kombinasjoner av flere substitusjoner T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R eller K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, og substitusjoner ved E138/G140/Q148 viste en mer enn 2-ganger reduksjon i dolutegravirfølsomhet (variasjonsbredde: 2,5-ganger til 21 ganger fra referanse).

Setestyrte NNRTI mutant virus

I et panel på 67 hiv-1 rekombinante laboratoriestammer med en aminosyresubstitusjon ved RT-posisjoner assosiert med NNRTI resistens, inkludert de mest vanlige K103N og Y181C, viste rilpivirin antiviral aktivitet ($FC \leq BCO$) mot 64 (96 %) av disse stammene. De enkle aminosyresubstitusjonene assosiert med et tap i følsomhet for rilpivirin var: K101P, Y181I og Y181V. K103N-substitusjonen resulterte ikke i redusert følsomhet for rilpivirin selv, men kombinasjonen av K103N og L100I resulterte i en 7 ganger redusert følsomhet for rilpivirin.

Basert på all tilgjengelig *in vitro* og *in vivo* data, vil følgende aminosyresubstitusjoner, når de er tilstede ved baseline, mest sannsynlig påvirke aktiviteten av rilpivirin: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I eller M230L.

Rekombinante kliniske isolater

Sjuehundreogfem raltegravirresistente isolater fra raltegravirerfarne pasienter ble analysert for følsomhet for dolutegravir. Dolutegravir hadde en <10 FC mot 94 % av de 705 kliniske isolatene.

Rilpivirin beholdt følsomheten ($FC \leq BCO$) mot 62 % av 4786 hiv-1 rekombinante kliniske isolater resistente mot efavirenz og/eller nevirapin.

Tidligere ubehandlede hiv-1 infiserte voksne pasienter

I en samlet analyse på tilfeller med virologisk svikt i uke 96 med en baseline viral mengde ≤ 100000 kopier/ml og resistens for rilpivirin ($n = 5$), hadde disse pasientene kryssresistens mot efavirenz ($n = 3$), etravirin ($n = 4$), og nevirapin ($n = 1$).

Effekter på elektrokardiogram

Effekten av rilpivirin ved anbefalt dose på 25 mg én gang daglig på QTcF-intervallet ble evaluert i en randomisert, placebo og aktiv (moksifloksacin 400 mg én gang daglig) kontrollert crossover studie hos 60 friske voksne, med 13 målinger over 24 timer ved likevekt. Rilpivirin ved anbefalt dose på 25 mg én gang daglig er ikke assosiert med en klinisk relevant effekt på QTc.

Når supratherapeutiske doser på 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig av rilpivirin ble undersøkt hos friske voksne, var de maksimale gjennomsnittlige tidsmatchede (95 % øvre konfidensbundet) forskjeller i QTcF-intervall fra placebo etter baselinekorreksjon henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. Steadystate administrasjon av rilpivirin 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig resulterte i en gjennomsnittlig C_{max} på henholdsvis omtrent 2,6-ganger og 6,7-ganger høyere enn gjennomsnittlig steady-state C_{max} som ble sett med den anbefalte 25 mg én gang daglig dose av rilpivirin (se pkt. 4.4).

Ingen relevante effekter ble sett med dolutegravir på QTc-intervallet, ved doser som oversteg den kliniske dosen med omtrent tre ganger.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av å bytte fra et antiretroviralt regime (som inneholder 2 NRTI pluss enten en INI, en NNRTI, eller en PI) til et tosidig regime av dolutegravir 50 mg og rilpivirin 25 mg ble evaluert i 2 identiske 48 ukers, randomiserte, åpne, multisenter, parallell gruppe, non-inferiority studier, SWORD-1 (201636) og SWORD-2 (201637). Forsøkspersoner ble inkludert hvis de var på sitt første eller andre antiretrovirale regime uten tidligere virologisk svikt, med ingen mistenkt eller kjent resistens for noe antiretroviralt middel og hadde vært stabilt suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før screening. Personer ble randomisert 1:1 til enten å fortsette sitt CAR eller byttet til kombinasjonen dolutegravir pluss rilpivirin administrert én gang daglig. Det primære effektendepunktet for SWORD studiene var andelen av personer med plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 (Snapshot algoritme for ITT-E populasjonen).

Ved baseline, i den samlede analysen, behandlingsgruppene like med median alder på 43 år (28 %, 50 år eller eldre; 3 %, 65 år eller eldre), 22 % kvinner, 20 % ikke-hvite og 77 % var CDC klasse A. Median CD4+ celleantall var rundt 600 celler per mm³, med 11 % med CD4+ celleantall på mindre enn 350 celler per mm³. I den samlede analysen, fikk henholdsvis 54 %, 26 % og 20 % av personene en NNRTI, PI, eller INI som sin baseline tredje behandlingsklasse før randomisering.

Den samlede primære analysen demonstrerte at dolutegravir pluss rilpivirin er non-inferior til CAR, 95 % av personene i begge gruppene oppnådde det primære endepunktet på <50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA ved uke 48 basert på Snapshot-algoritmen (tabell 4).

Det primære endepunktet og andre utfall (inkludert utfall ved viktige baselinekovariater) for de samlede SWORD-1 og SWORD-2 studier er vist i tabell 4.

Tabell 4: Virologiske utfall av randomisert behandling ved uke 48 (Snapshot-algoritme)

	SWORD-1 og SWORD-2 samlede data***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
Hiv-1 RNA <50 kopier/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Behandlingsforskjell*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Virologisk non-respons**	3 (<1 %)	6 (1 %)
<u>Grunner</u>		
Data ikke <50 kopier/ml	0	2 (<1 %)
Seponering grunnet mangel av effekt	2 (<1 %)	2 (<1 %)
Seponering av andre grunner, ikke <50 kopier/ml	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Endring i ART	0	1 (<1 %)
Ikke-virologisk data ved uke 48 vindu	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Grunner</u>		
Seponert studie/studie-legemiddel grunnet bivirkninger eller død	17 (3 %)	3 (<1 %)
Seponert studie/studie-legemiddel av andre grunner	7 (1 %)	16 (3 %)
Manglende data men i studie	0	1 (<1 %)
Hiv-1 RNA <50 kopier/ml baselinekovariater		
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline CD4+ (celler/ mm³)		
<350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
Baseline tredje behandlingklasse		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
Kjønn		
Mann	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Kvinne	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
Rase		
Hvit	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afrikansk-amerikansk/afrikansk herkomst/andre	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
Alder (år)		
<50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)

* Justert for baseline stratifikasjonsfaktorer og vurdert ved bruk av en non-inferior margin på -8 %.

** Non-inferiority av dolutegravir pluss rilpivirin mot CAR, i andel av personer klassifisert som virologisk ikke-responderende, ble demonstrert ved bruk av non-inferiority margin på 4 %. Justert differanse (95 % KI) -0,6 (-1,7, 0,6).

***Resultatene fra den samlede analysen samsvarer med de fra de individuelle studiene, der forskjeller i proporsjoner som møtte det primære endepunktet på < 50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA ved uke 48 (basert på Snapshot-algoritme) for DTG+RPV mot CAR var -0,6 (95 % KI: -4,3; 3,0) for SWORD-1 og 0,2 (95 % KI: -3,9; 4,2) for SWORD-2 med en forhåndsdefinert non-inferiority margin på -10 %.

N = Antall personer i hver behandlingsgruppe

CAR = Nåværende antiretroviralt regime; DTG+RPV = dolutegravir pluss rilpivirin;

INSTI = Integrasehemmer; NNRTI = Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer;

PI = Proteasehemmer

Ved uke 148 i de samlede SWORD-1 og SWORD-2 studiene, hadde 84 % av individene som mottok dolutegravir pluss rilpivirin ved studiestart plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml basert på Snapshot-algoritmen. Hos individene som initielt beholdt CAR og byttet til dolutegravir plus rilpivirin ved uke 52, hadde 90 % av individene plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 148 basert på Snapshot-algoritmen, noe som var sammenlignbart med responsraten (89 %) observert ved uke 100 (lignende eksponeringsvarighet) hos individer som mottok dolutegravir pluss rilpivirin ved studiestart.

Effekter på ben

I en DEXA understudie økte gjennomsnittlig benmineraltetthet (BMD) fra baseline til uke 48 hos forsøkspersoner som byttet til dolutegravir pluss rilpivirin (1,34 % total hofte og 1,46 % korsrygg) sammenlignet med de som fortsatte på behandling med et antiretroviralt regime som besto av TDF (0,05 % total hofte og 0,15 % korsrygg). Noen fordelaktig effekt på hyppighet av brudd ble ikke studert.

Graviditet

Ingen data på effekt eller sikkerhet er tilgjengelig for kombinasjonen av dolutegravir og rilpivirin under graviditet. Rilpivirin i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i en klinisk studie med 19 gravide kvinner under andre og tredje trimester, og etter fødsel. Farmakokinetiske data viser at total eksponering (AUC) for rilpivirin, som en del av et antiretroviralt regime var omtrent 30 % lavere under graviditet sammenlignet med etter fødsel (6-12 uker). Av de 12 forsøkspersonene som fullførte studien, var 10 forsøkspersoner supprimert ved slutten av studien; hos de andre 2 forsøkspersonene ble det observert en økning i viral mengde etter fødsel, for 1 forsøksperson grunnet mistenkt suboptimal adherens. Ingen mor til barn overføring oppsto hos noen av de 10 spedbarna født av mødrene som fullførte studien og der hivstatus var tilgjengelig. Det var ingen nye sikkerhetsfunn sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen av rilpivirin hos hiv-1 infiserte voksne.

I begrensede data fra få antall kvinner som fikk dolutegravir 50 mg en gang daglig i kombinasjon med et bakgrunnsregime var den totale eksponeringen (AUC) av dolutegravir 37 % lavere i løpet av 2. trimester av svangerskapet og 29 % lavere i 3. trimester av svangerskapet, sammenlignet med etter fødsel (6-12 uker). Av de 29 forsøkspersonene som fullførte studien ble 27 personer supprimert i slutten av studien. Ingen mor til barn overføring ble identifisert. Mens 24 spedbarn ble bekreftet å være uinfisert, var 5 ubestemt på grunn av ufullstendig testing, se pkt. 5.2.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Juluca i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen i behandlingen av hiv-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Juluca er bioekvivalent med dolutegravir 50 mg tabletter og rilpivirin 25 mg tabletter administrert sammen med et måltid.

Dolutegravir farmakokinetikk er lik hos friske og hivinfiserte individer. PK-variasjonen av dolutegravir er lav til moderat. I fase I studier hos friske frivillige, varierte «between-subject» CVb % for AUC og $C_{\max}$ fra ~20 til 40 %, og C_{τ} fra 30 til 65 % mellom studier. Between-subject PKvariabilitet av dolutegravir var høyere hos hiv-infiserte forsøkspersoner enn hos friske frivillige. «Within-subject»-variasjon (CVw %) er lavere enn «between-subject»variasjon.

De farmakokinetiske egenskapene til rilpivirin har blitt evaluert hos friske frivillige og hos voksne antiretrovirale behandlingsnaive hiv1 infiserte pasienter. Systemisk eksponering for rilpivirin var generelt lavere hos hiv-1 infiserte pasienter enn hos friske frivillige.

Absorpsjon

Dolutegravir absorberes raskt etter oral administrasjon, med median $T_{\max}$ på 2 og 3 timer postdose for tablettformulering. Etter oral administrasjon, oppnås maksimum plasmakonsentrasjon for rilpivirin generelt innen 4-5 timer.

Juluca må tas sammen med et måltid for å oppnå optimal absorpsjon av rilpivirin (se pkt. 4.2). Når Juluca ble tatt med et måltid, økte absorpsjonen av både dolutegravir og rilpivirin. Moderate og høye måltider på fett økte dolutegravir AUC (0-∞) med omtrent 87 % og $C_{\max}$ med omtrent 75 %. Rilpivirin AUC (0-∞) økte med 57 % og 72 % og $C_{\max}$ med 89 % og 117 %, med henholdsvis moderate og høye måltider på fett, sammenlignet med fastende betingelser. Å ta Juluca under fastende betingelser eller kun med en proteinrik næringsdrikk kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av rilpivirin, som potensielt kan redusere den terapeutiske effekten av Juluca.

Den absolutte biotilgjengelighet av dolutegravir eller rilpivirin har ikke blitt etablert.

Distribusjon

Dolutegravir har høy proteinbindingsgrad (>99 %) til humane plasmaproteiner basert på *in vitro* data. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 17 l til 20 l hos hivinfiserte pasienter, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Binding av dolutegravir til plasmaproteiner var uavhengig av dolutegravirkonsentrasjon. Total legemiddelrelatert blod- og plasmaradioaktivitet konsentrasjonsratio var gjennomsnittlig mellom 0,441 til 0,535, som indikerer minimal assosiasjon av radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Fri fraksjon av dolutegravir i plasma er økt ved lave nivåer av serumalbumin (<35 g/l) som sett hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon.

Dolutegravir er tilstede i cerebrospinalvæske (CSF). Hos 13 behandlingsnaive forsøkspersoner som fikk et stabilt regime av dolutegravir pluss abakavir/lamivudin, var dolutegravirkonsentrasjon i CSF gjennomsnittlig 18 ng/ml (sammenlignbar til ubundet plasmakonsentrasjon, og over IC_{50}).

Dolutegravir er tilstede i kvinnelig og mannlig genitaltrakt. AUC i cervikovaginal væske, cervikalt vev, og vaginalt vev var 6-10 % av det som korresponderte til plasma ved likevekt. AUC var 7 % i sæd og 17 % i rektalt vev, av det som korresponderte til plasma ved likevekt.

Rilpivirin er omtrent 99,7 % bundet til plasmaproteiner *in vitro*, primært til albumin. Distribusjonen av rilpivirin i kompartments annet enn plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitaltraktsekresjoner) har ikke blitt evaluert hos mennesker.

Biotransformasjon

Dolutegravir metaboliseres primært gjennom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir er den dominerende sirkulerende komponent i plasma; renal eliminasjon av uendret legemiddel er lav (<1 % av dosen). Femtitre prosent av total oral dose utskilles uendret i feces. Det er ukjent om alt eller deler av dette skyldes uabsorbert aktiv substans eller gallesekresjon av glukuronidatkonjugat, som kan videre degraderes til å danne modersubstansen i magelumen. Trettito prosent av den totale orale dosen utskilles i urinen, hovedsakelig representert av enten glukuronid av dolutegravir (18,9 % av total dose), N-deakyleringsmetabolitt (3,6 % av total dose), og en metabolitt dannet ved oksidering av benzyrisk karbon (3,0 % av total dose).

In vitro eksperimenter indikerer at rilpivirin primært utsettes for oksidativ metabolisme mediert av CYP3A-systemet.

Legemiddelinteraksjoner

In vitro, demonstrerte ikke dolutegravir noen direkte, eller svak hemming ($IC_{50} > 50 \mu M$) av enzymene cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridin difosfat glukuronosyltransferase (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transporterne Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. *In vitro*, induerte ikke dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Basert på disse data, forventes det ikke at dolutegravir påvirker farmakokinetikken av legemidler som er substrater for viktige enzymer eller transportere (se pkt. 4.5).

In vitro, var ikke dolutegravir et substrat for human OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

Eliminasjon

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Tilsynelatende oral clearance (Cl/F) er omtrent 1 l/time hos hivinfiserte pasienter basert på en farmakokinetiske populasjonsanalyse.

Rilpivirin har en terminal eliminasjonshalveringstid på omtrent 45 timer. Etter én enkeltdose av ^{14}C -rilpivirin administrert oralt, kunne gjennomsnittlig henholdsvis 85 % og 6,1 % av radioaktivitet gjenfinnes i feces og urin. I feces, utgjorde uendret rilpivirin gjennomsnittlig 25 % av administrert dose. Bare spormengder av uendret rilpivirin (<1 % av total dose) ble detektert i urin.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Verken Juluca eller kombinasjonen dolutegravir og rilpivirin som enkelt komponenter har blitt studert hos barn. Doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter kan ikke gis grunnet mangel på data (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken av dolutegravir i 10 antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1 infiserte ungdommer (12 til <18 års alder og veide ≥ 40 kg) viste at dolutegravir 50 mg én gang daglig administrert oralt resulterte i dolutegravir eksponering sammenlignbar med den observert hos voksne som fikk dolutegravir 50 mg én gang daglig administrert oralt. Farmakokinetikken ble evaluert hos 11 barn fra 6 til 12 års alder og viste at 25 mg én gang daglig hos pasienter som veide minst 20 kg og 35 mg én gang daglig hos pasienter som veide minst 30 kg resulterte i dolutegravir eksponering sammenlignbar med voksne.

Farmakokinetikken av rilpivirin i 36 antiretrovirale behandlings-naive hiv-1 infiserte ungdommer (12 til <18 års alder) som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig var sammenlignbar med den sett hos behandlings-naive voksne som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig. Det var ingen innvirkning fra kroppsvekt på rilpivirin farmakokinetikk hos pediatriske forsøkspersoner i studie C213 (33 til 93 kg), tilsvarende det som ble observert hos voksne.

Eldre

En farmakokinetiske populasjonsanalyse hos hiv-1 infiserte voksne viste at det var ingen klinisk relevant effekt av alder på dolutegravir- eller rilpivirineksponeringer. Farmakokinetiske data på forsøkspersoner >65 år gamle er veldig begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance av uendret aktiv substans er en liten eliminasjonsvei for dolutegravir. En studie på farmakokinetikken av dolutegravir ble utført på forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} <30 ml/min) og tilsvarende friske kontroller. Eksponeringen for dolutegravir var redusert med omtrent 40 % hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Mekanismen for reduksjonen er ukjent. Farmakokinetikken av rilpivirin har ikke blitt studert hos pasienter med nyresvikt.

Nyreeliminering av rilpivirin er ubetydelig. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild eller moderat nyresvikt. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i endestadium, skal dolutegravir/rilpivirin brukes med forsiktighet, siden rilpivirin plasmakonsentrasjoner kan være økt grunnet endring av legemiddelabsorpsjon, distribusjon og/eller metabolisme sekundært til nyredysfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i endestadium, skal kombinasjonen av dolutegravir/rilpivirin med en sterk CYP3A-hemmer kun brukes dersom fordelene oppveier risikoen. Dolutegravir/rilpivirin har ikke blitt studert hos pasienter på dialyse. Siden dolutegravir og rilpivirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at de vil bli signifikant fjernet ved hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Både dolutegravir og rilpivirin metaboliseres og elimineres primært av leveren. En enkelt dose på 50 mg dolutegravir ble administrert til 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score B) og til 8 tilsvarende friske voksne kontroller. Samtidig som den totale dolutegravir konsentrasjonen i plasma var lik, ble en 1,5- til 2 ganger økning i ubundet eksponering for dolutegravir sett hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontroller.

I en rilpivirin studie som sammenlignet 8 pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh poengscore A) med 8 tilsvarende kontroller, og 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh poengscore B) med 8 tilsvarende kontroller, var flerdoseeksponeringen av rilpivirin 47 % høyere hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon og 5 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det kan ikke ekskluderes at den farmakologiske aktive, ubundede rilpivirin-eksponeringen er signifikant økt ved moderat nedsatt leverfunksjon.

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score A eller B). Dolutegravir/rilpivirin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score C) på farmakokinetikken av dolutegravir eller rilpivirin har ikke blitt studert, derfor er ikke dolutegravir/rilpivirin anbefalt til disse pasientene.

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse fra studier med de individuelle komponentene viste at kjønn har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til dolutegravir eller rilpivirin.

Rase

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på dolutegravir eller rilpivirin grunnet rase har blitt identifisert.

Koinfeksjon med hepatitt B eller C

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerte at en koinfeksjon med hepatitt C virus ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir eller rilpivirin. Forsøkspersoner med

koinfeksjon med hepatitt B eller hepatitt C virus som trengte anti-HCV behandling ble ekskludert fra studier med kombinasjonen av dolutegravir og rilpivirin.

Graviditet og etter fødsel

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for kombinasjonen av dolutegravir og rilpivirin under graviditet. I begrenset data fra et lavt antall av kvinner i IMPAACT studien P1026 som fikk dolutegravir 50 mg én gang daglig under 2. trimester av svangerskapet, var gjennomsnitt intra-individuelle verdier for total dolutegravir C_{max} , AUC_{24t} og C_{24t} verdier henholdsvis 26%, 37% and 51% lavere sammenlignet med etter fødsel, under 3. trimester av svangerskapet var C_{max} , AUC_{24t} and C_{min} verdiene henholdsvis 25%, 29% and 34% lavere sammenlignet med etter fødsel (se pkt. 4.6).

Hos kvinner som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig under 2. trimester av graviditeten, var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total rilpivirin C_{max} , AUC_{24t} og C_{min} -verdier henholdsvis, 21 %, 29 % og 35 % lavere sammenlignet med etter fødsel; under 3. trimester av graviditeten, var C_{max} , AUC_{24t} og C_{min} -verdier henholdsvis, 20 %, 31 % og 42 % lavere sammenlignet med etter fødsel (se pkt. 4.6).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data for dolutegravir og rilpivirin avdekket ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Mens dolutegravir ikke var karsinogent i langtidsstudier på dyr, forårsaket rilpivirin en økning i hepatocellulære neoplasmer hos mus som kan være artsspesifikke.

Reproduksjonstoksisitetsstudier

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr er det vist at dolutegravir krysser placenta.

Dolutegravir påvirket ikke mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter ved 33 ganger høyere eksponering enn AUC-eksponering på 50 mg humane kliniske dosen.

Oral administrasjon av dolutegravir til drektige rotter medførte ingen maternell toksisitet, utviklingstoksisitet eller teratogenitet (38 ganger den 50 mg humane kliniske eksponeringen basert på AUC).

Oral administrasjon av dolutegravir til drektige kaniner medførte ingen utviklingstoksisitet eller teratogenitet (0,56 ganger den 50 mg humane kliniske eksponeringen basert på AUC).

Rilpivirinstudier på rotter og kaniner har ikke vist teratogenitet og har ikke vist tegn til relevant embryonal eller føtal toksisitet eller noen effekt på reproduktiv funksjon ved eksponering på henholdsvis 15 og 70 ganger høyere enn eksponering hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg en gang daglig.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjernen

Mannitol (E 421)

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon (K29/32)

Natriumstivelseglykolat

Natriumstearyl fumarat

Laktose monohydrat

Krysskarmellose natrium

Povidon (K30)
Polysobat 20
Mikrokrystallinsk cellulose, silifisert

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremiddelet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit HDPE (high density polyethylene) boks lukket med barnesikret skrulokk av polypropylen, med en polyetylenbelagt induksjonsforsegling. Hver pakke består av en boks som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og et tørremiddel.

Flerpakninger inneholder 90 (3 pakker á 30) filmdrasjerte tabletter. Hver pakning på 30 filmdrasjerte tabletter inneholder et tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (KUN INDIVIDUELLE PAKNINGER)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Juluca 50 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte
dolutegravir/rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 50 mg dolutegravir og rilpivirinhidroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremiddelet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1282/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

juluca

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (KUN FLERPAKNINGER – MED «BLUE BOX»)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Juluca 50 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte
dolutegravir/rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 90 (3 pakker á 30) tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremiddelet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1282/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

juluca

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE KARTONG (UTEN «BLUE BOX» - KOMPONENT AV FLERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Juluca 50 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte
dolutegravir/rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatratrium tilsvarende 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter. Komponent av flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremiddelet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1282/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

juluca

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Juluca 50 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte
dolutegravir/rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose monohydrat.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremiddelet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Juluca 50 mg/25 mg tabletter, filmdrasjerte dolutegravir/rilpivirin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet fordi det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Juluca er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Juluca
3. Hvordan du bruker Juluca
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Juluca
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Juluca er og hva det brukes mot

Juluca inneholder to aktive virkestoffer som brukes til å behandle humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon: dolutegravir og rilpivirin. Dolutegravir tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler kalt *integrasehemmere (INIs)*, og rilpivirin tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler kalt *ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIs)*.

Juluca brukes til å behandle hiv hos voksne fra 18 års alder og over som tar andre antiretrovirale legemidler og der hiv-1-infeksjon er under kontroll i minst 6 måneder. Juluca kan erstatte dine nåværende antiretrovirale legemidler.

Juluca holder mengden av hiv-virus i kroppen din på et lavt nivå. Dette hjelper med å opprettholde antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

2. Hva du må vite før du bruker Juluca

Bruk ikke Juluca:

- dersom du er allergisk overfor dolutegravir eller rilpivirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke Juluca dersom du tar noen av de følgende legemidlene siden disse kan påvirke måten Juluca virker på:

- fampridin (også kjent som dalfampridin; til behandling av multippel sklerose)
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler for å behandle epilepsi og for å forhindre krampeanfall)
- rifampicin, rifapentin (legemidler for å behandle bakterielle infeksjoner som tuberkulose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, (legemidler for å forhindre og behandle magesår, halsbrann eller reflukssykdom)
- deksametason (et kortikosteroid brukt til mange tilstander som inflammasjon og allergiske reaksjoner) som tas oralt eller injiseres, unntatt én enkelt dose behandling
- produkter som inneholder Johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum*) (naturlegemiddel som brukes mot depresjon).

Snakk med legen om alternativer, dersom du tar noen av disse legemidlene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apoteket før du bruker dette legemidlet.

Allergiske reaksjoner

Juluca inneholder dolutegravir. Dolutegravir kan forårsake en alvorlig reaksjon kjent som en hypersensitivitetsreaksjon. Du må vite om viktige signaler og symptomer som du skal være oppmerksom på når du tar Juluca.

→ **Les informasjonen «Allergiske reaksjoner» i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Leverproblemer inkludert hepatitt B og/eller C

Snakk med legen hvis du har eller har hatt **problemer med leveren din**, inkludert hepatitt B og/eller C. Legen din vil evaluere hvor alvorlig din leversykdom er før du kan ta dette legemidlet.

Tilstander du må være oppmerksom på

Noen personer som tar legemidler for hiv-infeksjon utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Disse inkluderer:

- symptomer på infeksjoner og inflammasjon
- leddsmerter, stivhet og skjelettproblemer.

Du må vite om viktige signaler og symptomer som du skal være oppmerksom på når du tar Juluca.

→ **Les informasjonen «Andre mulige bivirkninger» i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn eller ungdom som er under 18 år, fordi det ikke har blitt studert hos disse pasientene.

Andre legemidler og Juluca

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Juluca må ikke brukes sammen med enkelte andre legemidler (se «Bruk ikke Juluca» tidligere i avsnitt 2).

Noen legemidler kan påvirke hvordan Juluca virker, eller øke sannsynligheten for bivirkninger. Juluca kan også påvirke hvordan andre legemidler virker.

Snakk med lege dersom du tar andre legemidler i følgende liste:

- metformin, for å behandle **diabetes**
 - legemidler som kan gi en livstruende uregelmessig hjerterytme (*Torsade de Pointes*). Siden flere ulike legemidler kan forårsake denne tilstanden, bør du snakke med lege eller apotek dersom du er usikker.
 - legemidler kalt **antacida (syrenøytraliserende)**, for å behandle **fordøyelsesbesvær** og **halsbrann**. **Ikke bruk et antacidum** de siste 6 timene før du tar Juluca, eller før det har gått minst 4 timer etter at du har tatt Juluca (se også avsnitt 3, «Hvordan du bruker Juluca»)
 - **kalsiumtilskudd, jerntilskudd og multivitaminer** må tas sammen med Juluca med et måltid. Dersom du ikke kan ta det sammen med Juluca, **ikke ta et kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitamin** de siste 6 timene før du tar Juluca, eller før det har gått minst 4 timer etter at du har tatt Juluca (se også avsnitt 3, «Hvordan du bruker Juluca»)
 - medisiner kalt **H₂-reseptorantagonister** (for eksempel cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin) for å behandle **magesår** i magesekk eller tarm eller brukt til å **lindre halsbrann** **grunnet sure oppstøt**.
Ikke ta noen av disse legemidlene i løpet av de siste 12 timene før du tar Juluca, eller før det har gått minst 4 timer etter du har tatt Juluca (se avsnitt 3, «Hvordan du bruker Juluca»)
 - ethvert legemiddel for å behandle **hiv-infeksjon**
 - rifabutin, for å behandle tuberkulose (TB) og andre **bakterielle infeksjoner**. Hvis du tar rifabutin, kan det hende at legen må gi deg en tilleggsdose av rilpivirin for å behandle din hiv-infeksjon (se avsnitt 3, «Hvordan du bruker Juluca»)
 - artemeter/lumefantrin brukt til å forhindre at du får **malaria**
 - klaritromycin og erytromycin, for å behandle **bakterielle infeksjoner**
 - metadon brukt til å behandle opioidavhengighet
 - dabigatraneteksilat, brukt til å behandle eller forhindre **blodpropp**.
- ➔ **Si fra til legen din eller apoteket** dersom du bruker noen av disse legemidlene. Legen din kan avgjøre om du trenger ekstra kontroller.

Graviditet

Dersom du er gravid, tror du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid:

➔ **Bruk av Juluca er ikke anbefalt. Snakk med lege.**

Hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid, må du fortelle det til legen din umiddelbart. Legen vil gå gjennom behandlingen. Ikke slutt å ta Juluca uten å snakke med lege. Det kan skade deg og ditt ufødte barn.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

En liten mengde av virkestoffet i Juluca, dolutegravir, kan skilles ut i morsmelk. Det er ikke kjent om det andre virkestoffet, rilpivirine, kan skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Juluca kan gi svimmelhet, tretthet eller døsighet og ha andre bivirkninger som gjør at du blir mindre oppmerksom.

➔ Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du ikke er helt sikker på at du ikke er påvirket.

Juluca inneholder laktose

Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse for noen typer sukker, snakk med lege før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Juluca

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen av Juluca er **en tablett én gang daglig**. Juluca **skal tas med et måltid**. Et måltid er viktig for å få de riktige nivåene av legemiddel i kroppen din. En proteinrik næringsdrikk alene kan ikke erstatte et måltid.
- Ikke tygg, knus eller del tablett, for å sikre at hele dosen er tatt.

Rifabutin

Rifabutin, et legemiddel for å behandle bakterielle infeksjoner, kan senke mengden Juluca i kroppen din og gjøre det mindre effektivt.

Hvis du tar rifabutin, kan det hende at legen din må gi deg en tilleggsdose av rilpivirin. Ta rilpivirintabletten samtidig som du tar Juluca.

→ Snakk med lege for videre råd om bruk av rifabutin med Juluca.

Antacida legemidler

Antacida, for å behandle fordøyelsesbesvær og halsbrann, kan hindre Juluca i å bli absorbert i kroppen din og gjøre det mindre effektivt.

Ikke ta antacida i løpet av de siste 6 timene før du tar Juluca, eller før det har gått minst 4 timer etter at du har tatt Juluca.

→ Snakk med lege for videre råd om bruk av syredempende legemidler med Juluca.

Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer

Kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer kan hindre Juluca i å bli absorbert i kroppen din og gjøre det mindre effektivt.

Ta kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer samtidig med Juluca. Juluca skal tas sammen med et måltid.

Hvis du ikke kan ta disse tilskuddene samtidig med Juluca, ikke ta kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer i løpet av de siste 6 timene før du tar Juluca, eller før det har gått minst 4 timer etter at du har tatt Juluca.

→ Snakk med lege for videre råd om å ta kalsiumtilskudd, jerntilskudd eller multivitaminer med Juluca.

H₂-reseptorantagonister (for eksempel cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin)

H₂-reseptorantagonister kan hindre Juluca i å bli absorbert i kroppen din og gjøre det mindre effektivt. Ikke ta disse legemidlene i løpet av de siste 12 timene før du tar Juluca, eller før det har gått minst 4 timer etter du har tatt Juluca.

→ Snakk med lege for videre råd om å ta disse legemidlene med Juluca.

Dersom du tar for mye av Juluca

Hvis du tar for mange tabletter av Juluca **kontakt legen din eller apotek umiddelbart**. Hvis mulig, vis dem pakningen med Juluca.

Dersom du har glemt å ta Juluca

Dersom du husker det innen 12 timer etter tiden du vanligvis tar Juluca, skal du ta tablett så raskt som mulig. Tabletten med Juluca skal tas med et måltid. Ta den neste dosen som vanlig. Hvis du husker det etter 12 timer, hopp over dosen, og ta neste dose som vanlig.

→ **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp mindre enn 4 timer etter at du har tatt Juluca, ta en ny tablett med et måltid.

Dersom du kaster opp mer enn 4 timer etter at du har tatt Juluca trenger du ikke å ta en ny tablett før neste planlagte dose.

Ikke avbryt behandlingen med Juluca uten i samråd med legen din

Ta dette legemidlet så lenge legen din anbefaler det. Du må ikke slutte med mindre legen din anbefaler deg å gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er veldig viktig at du informerer legen din om alle endringer i din helsetilstand.

Allergiske reaksjoner

Juluca inneholder dolutegravir. Dolutegravir kan føre til en alvorlige allergisk reaksjon kjent som *hypersensitivitetsreaksjon*. Det er en mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer) reaksjon hos personer som tar dolutegravir. Hvis du får noen av de følgende symptomene:

- hudutslett
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*utmattelse*)
- hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (*angioødem*), som fører til pustevansker
- muskel- eller leddsmerter

→ **Oppsøk lege umiddelbart**. Legen din kan avgjøre om det skal utføres tester for å sjekke leveren din, nyrer eller blod, og kan be deg om å avbryte behandlingen med Juluca.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **mer enn 1 av 10 personer**:

- hodepine
- svimmelhet

- diaré
- uvel (*kvalme*)
- søvnløshet (*insomnia*).

Svært vanlige bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- forhøyet nivå av leverenzymmer (aminotransferaser)
- forhøyet kolesterol
- forhøyet pankreatisk amylase (et fordøyelsesenzym)

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 personer**:

- appetittløshet
- utslett
- kløe (*pruritus*)
- uvel (*oppkast*)
- mage- (*abdominal*) smerte eller ubehag
- vektøkning
- rikelig med tarmgass (*flatulens*)
- døsighet
- søvnforstyrrelser
- abnormale drømmer
- mangel på energi (*utmattelse*)
- depresjon (følelse av dyp sorg og uverdighet)
- depressivt humør
- angst
- munntørrehet

Vanlige bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- forhøyet nivå av enzymer produsert i musklene (kreatin fosfokinase).
- reduksjon i antall blodplater, som er involvert i blodkoagulering
- reduksjon i antall hvite blodceller
- reduksjon i hemoglobin
- forhøyet triglyserider (en type fett)
- forhøyet lipase (et enzym involvert i å bryte ned fett)
- forhøyet bilirubin (en test på leverfunksjon) i blodet ditt.

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100 personer**:

- allergisk (*hypersensitivitet*) reaksjon (se «allergiske reaksjoner» tidligere i dette avsnittet)
- leverbetennelse (*hepatitt*)
- suicidale tanker og adferd (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller mentale helseproblemer tidligere)
- panikkanfall
- leddsmerter
- muskelsmerter

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000 personer**:

- leversvikt (tegn kan inkludere gulfarging av huden og hvite i øye eller uvanlig mørk urin).
- selvmord (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere)

→ **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever noen psykiske helseplager (se også andre psykiske helseplager ovenfor).

Ukjent frekvens

Kan ikke estimeres fra tilgjengelige data:

- signaler eller symptomer på inflammasjon eller infeksjon, for eksempel feber, frysninger, svette (*immunt reaktiveringssyndrom*).
- en tilstand der røde blodceller ikke dannes riktig (*sideroblastisk anemi*).

Andre mulige bivirkninger

Personer som tar kombinasjonsbehandling mot hiv kan få andre bivirkninger.

Symptomer på infeksjoner og betennelser

Personer med framskreden hiv-infeksjon (AIDS) har svakt immunsystem, og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Symptomer på infeksjon kan oppstå, forårsaket av gamle, skjulte infeksjoner som blusser opp når kroppen bekjemper dem. Symptomer inkluderer vanligvis **feber**, pluss noen av de følgende:

- hodepine
- magesmerter
- pustevansker

I sjeldne tilfeller, når immunforsvaret blir sterkere, kan det også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter at du har startet med legemidlet for å behandle din hiv-infeksjon. Symptomer kan inkludere:

- palpitasjoner (rask eller uregelmessig hjerterytme) eller tremor
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hender og føtter som beveger seg mot sentrale deler av kroppen

Hvis du får noen av symptomene på infeksjon eller du merker noen av symptomene ovenfor:

→ **Kontakt legen din umiddelbart.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å rådføre deg med legen din først.

Leddsmerter, stivhet og skjelettproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling mot hiv utvikler en tilstand som kalles *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom de har brukt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- dersom de også bruker betennelsesdempende legemidler som kalles kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom de har et svært svakt immunsystem
- dersom de er overvektige

Tegn på osteonekrose omfatter:

- stivhet i leddene
- verk og smerter i leddene (spesielt i hofte, kne eller skulder)
- vanskelighet med å bevege seg.

Hvis du merker noen av disse symptomene:

→ **Kontakt legen din.**

Effekter på vekt, lipider og glukose i blodet:

Under behandling av hiv kan det forekomme en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil, og i noen tilfeller til selve hiv-medisinene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Juluca

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og tablettboksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalforpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Ikke fjern tørremidlet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Juluca

- Virkestoffer er dolutegravir og rilpivirin. Hver tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 50 mg dolutegravir og rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.
- De andre innholdsstoffene er mannitol (E 421), magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon (K29/32), natriumstivelsesglykolat, natriumstearyl fumarat, laktose monohydrat, krysscarmellosenatrium, povidon (K30), polysorbat 20, silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvinylalkohol – delvis hydrolysert, titandioksid (E 171), makrogol, talkum, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172). Se «Bruk ikke Juluca» og «Juluca inneholder laktose» i avsnitt 2.
- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Hvordan Juluca ser ut og innholdet i pakningen

Juluca filmdrasjerte tabletter er rosa, ovale, bikonvekse tabletter preget med «SV J3T» på én side.

De filmdrasjerte tablettene leveres i bokser lukket med barnesikrede lukkemekanismer.

Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og et tørremiddel for å redusere fuktighet. Når boksen har blitt åpnet behold tørremiddelet i boksen, ikke fjern det.

Flerpakninger som inneholder 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger á 30 filmdrasjerte tabletter) er også tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.