

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Juluca 50 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja v obliki natrijeve soli in 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 52 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnate, ovalne, bikonveksne tablete, velike približno 14 x 7 mm in z vtisnjeno oznako "SV J3T" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Juluca je indicirano za zdravljenje odraslih, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1), ki imajo virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) ob že vsaj šest mesecev trajajočem zdravljenju s stabilno protiretrovirusno shemo, v anamnezi nimajo virološkega neuspeha ter nimajo znane ali domnevne odpornosti na katerikoli nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze ali zaviralec integraze (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dolutegravir/rilpivirin mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Juluca je ena tableta enkrat na dan. Tableto je treba vzeti z obrokom (glejte poglavje 5.2).

Ločeni zdravili, ki vsebujeta le dolutegravir oziroma le rilpivirin, sta na voljo za primere, ko je treba eno od učinkovin prenehati jemati, ali ko je treba spremeniti njen odmerek (glejte poglavje 4.5). V takšnem primeru mora zdravnik upoštevati povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Juluca, ga mora vzeti z obrokom čim prej, pod pogojem, da je do naslednjega odmerka še več kot 12 ur. Če je do naslednjega odmerka preostalo manj kot 12 ur, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka, ampak mora nadaljevati jemanje po rednem urniku.

Če bolnik bruha v obdobju do 4 ure po zaužitju dolutegravirja/rilpivirina, mora vzeti še eno tableto dolutegravirja/rilpivirina skupaj z obrokom. Če bruha več kot 4 ure po zaužitju

dolutegravirja/rilpivirina, pa mu ni treba vzeti dodatnega odmerka dolutegravirja/rilpivirina, temveč mora nadaljevati z naslednjim odmerkom po rednem urniku.

Starejši bolniki

Podatkov o uporabi zdravila Juluca pri bolnikih, starih 65 let ali več, je malo. Ni dokazov, da bi starejši bolniki potrebovali drugačen odmerek kot mlajši odrasli bolniki (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno odpovedjo ledvic je treba dolutegravir/rilpivirin uporabljati previdno, saj se plazemske koncentracije rilpivirina lahko povečajo zaradi ledvične disfunkcije (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Za bolnike, ki se zdravijo z dializo, ni podatkov, čeprav ni pričakovati, da bi hemodializa ali peritonealna dializa vplivala na izpostavljenost dolutegravirju ali rilpivirinu (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A ali B) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba dolutegravir/rilpivirin uporabljati previdno. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) ni, zato uporaba dolutegravirja/rilpivirina pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Juluca pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista ugotovljeni. Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavju 5.2, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Juluca je treba jemati peroralno, enkrat na dan, z obrokom (glejte poglavje 5.2). Priporočljivo je, da bolnik filmsko obloženo tableto zaužije celo skupaj z vodo ter je ne grize in ne drobi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z naslednjimi zdravili:

- fampridin (znan tudi kot dalfampridin);
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin;
- rifampicin, rifapentin;
- zaviralci protonске črpalke, na primer omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol; rabeprazol;
- deksametazon za sistemsko zdravljenje, razen v primeru zdravljenja s posamičnim odmerkom;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Med uporabo dolutegravirja so bile opisane preobčutljivostne reakcije za katere so bili značilni izpuščaj, konstitucijski znaki in v nekaterih primerih moteno delovanje organov, vključno s hudimi jetrnimi reakcijami. Zdravljenje z dolutegravirjem/rilpivirinom je treba takoj prekiniti, če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (na primer hud izpuščaj ali izpuščaj s sočasnim zvišanjem jetrnih encimov, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, lezije v ustih, konjunktivitis, edem obraza, eozinofilija, angioedem ali drugi). Spremljati je treba bolnikovo klinično stanje, vključno z jetrnimi aminotransferazami in bilirubinom. Odlašanje s prenehanjem uporabe dolutegravirja/rilpivirina po začetku preobčutljivostne reakcije lahko povzroči smrtno nevarno alergijsko reakcijo.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladovanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih in telesni masi v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja. Za nadzor koncentracije lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Srčno-žilni učinki

V supratrapevtskih odmerkih (75 in 300 mg enkrat na dan) je bil rilpivirin povezan s podaljšanjem intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Rilpivirin v priporočenem odmerku 25 mg enkrat na dan nima klinično pomembnega učinka na interval QTc. Pri sočasni uporabi z zdravili z znanim tveganjem za Torsade de Pointes, je treba dolutegravir/rilpivirin uporabljati previdno.

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da dolutegravir/rilpivirin ne ozdravi okužbe s HIV in da se lahko pri njih še vedno pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani zapleti. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

Osteonekroza

Čeprav so vzroki za osteonekrozo različni (vključno z uporabo kortikosteroidov, difosfonatov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo in višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Bolnikom je treba svetovati, da morajo v primeru bolečin v sklepih, okorelosti sklepov ali težav pri gibanju poiskati zdravniško pomoč.

Bolniki s hepatitisom B ali C

Kliničnih podatkov o bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom B, ni. Zdravniki morajo za vodenje okužbe s HIV pri bolnikih, sočasno okuženih z virusom hepatitisa B, upoštevati trenutno veljavne smernice za zdravljenje. Podatkov o bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom C, je malo. Med zdravljenjem z dolutegravirjem in rilpivirinom so opažali večjo pojavnost zvišanj jetrnih laboratorijskih vrednosti (1. stopnje) pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s hepatitisom C, kot pri bolnikih, ki niso bili sočasno okuženi. Pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom B in/ali C, je priporočljivo spremljati delovanje jetrnih funkcij.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Dolutegravirja/rilpivirina se ne sme vzeti z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Juluca se ne sme jemati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje dolutegravir ali rilpivirin, razen v primeru sočasne uporabe z rifabutinom (glejte poglavje 4.5).

Antagonisti receptorjev H₂

Dolutegravirja/rilpivirina se ne sme vzeti sočasno z antagonisti receptorjev H₂. Ta zdravila je priporočljivo vzeti 12 ur pred dolutegravirjem/rilpivirinom ali 4 ure po tem (glejte poglavje 4.5).

Antacidi

Dolutegravirja/rilpivirina se ne sme vzeti sočasno z antacidi. Ta zdravila je priporočljivo vzeti 6 ur pred dolutegravirjem/rilpivirinom ali 4 ure po tem (glejte poglavje 4.5).

Dodatki in multivitaminski pripravki

Kalcijeve ali železove dodatke ali multivitaminske pripravke je treba vzeti sočasno z dolutegravirjem/rilpivirinom in z obrokom. Če kalcijevih ali železovih dodatkov ali multivitaminskih pripravkov ni mogoče vzeti sočasno z dolutegravirjem/rilpivirinom, jih je priporočljivo vzeti 6 ur pred zaužitjem dolutegravirja/rilpivirina ali 4 ure po tem (glejte poglavje 4.5).

Metformin

Dolutegravir je povečal koncentracijo metformina. Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja/rilpivirina z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije (glejte poglavje 4.5). Metformin se izloča skozi ledvice, zato je med sočasnim zdravljenjem z dolutegravirjem/rilpivirinom pomembno kontrolirati delovanje ledvic. Ta kombinacija lahko pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (stadij 3a, očistek kreatinina [CrCl] 45-59 ml/min) poveča tveganje za laktacidozo, zato je priporočljiva previdnost. Potreben je temeljit razmislek o zmanjšanju odmerka metformina.

Sindrom imunske rekonstitucije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene ter povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Ponavadi so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne mikobakterijske okužbe in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*. Kakršne koli simptome vnetja je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske rekonstrukcije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (na primer Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Pomožne snovi

Zdravilo Juluca vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Juluca je namenjeno za uporabo kot celotna shema za zdravljenje okužbe s HIV-1, in se ga ne sme uporabljati z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje HIV. Zato ni navedenih informacij o medsebojnem delovanju z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zdravilo Juluca vsebuje učinkovini dolutegravir in rilpivirin, zato so za zdravilo Juluca pomembna vsa medsebojna delovanja, ugotovljena za ti dve učinkovini. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko dolutegravirja in rilpivirina

Dolutegravir se izloča predvsem s presnovo z uridinfosfat-glukuronoziltransferazo (UGT)1A1. Je tudi substrat UGT1A3, UGT1A9, citokroma P450 (CYP)3A4, P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti raka dojke (BCRP). Zato lahko zdravila, ki inducirajo te encime, zmanjšajo koncentracijo dolutegravirja v plazmi in njegov terapevtski učinek (glejte preglednico 1). Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina z drugimi zdravili, ki zavirajo te encime, lahko poveča koncentracijo dolutegravirja v plazmi (glejte Preglednico 1).

Določena antacidna zdravila zmanjšajo absorpcijo dolutegravirja (glejte Preglednico 1).

Rilpivirin se primarno presnavlja s CYP3A. Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo CYP3A, lahko zaradi tega vplivajo na očistek rilpivirina (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina z zdravili, ki inducirajo CYP3A, lahko zmanjša koncentracijo rilpivirina v plazmi, to pa lahko zmanjša terapevtski učinek dolutegravirja/rilpivirina (glejte Preglednico 1). Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina z zdravili, ki zavirajo CYP3A, lahko poveča koncentracijo rilpivirina v plazmi (glejte Preglednico 1). Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo se sme kombinacija dolutegravirja/rilpivirina z močnim zaviralcem CYP3A uporabiti le, če koristi odtehtajo tveganje (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina z zdravili, ki povišajo pH v želodcu, lahko zmanjša koncentracijo rilpivirina v plazmi, to pa lahko zmanjša terapevtski učinek dolutegravirja/rilpivirina.

Vpliv dolutegravirja in rilpivirina na farmakokinetiko drugih zdravil

Na podlagi podatkov *in vivo* in/ali *in vitro* ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati kakšnega pomembnega encima ali prenašalca kot so CYP3A4, CYP2C9 in P-gp (za več informacij glejte poglavje 5.2).

In vitro je dolutegravir zaviral ledvični prenašalec organskih kationov 2 (OCT2) in prenašalec za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1). *In vivo* so pri bolnikih opazili od 10-14 % zmanjšanje očistka kreatinina (sekrecijska frakcija je odvisna od prenosa z OCT2 in MATE1). *In vivo* lahko dolutegravir v plazmi poveča koncentracijo zdravil, katerih izločanje je odvisno od OCT2 in/ali MATE1 (na primer fampridin, znan tudi kot dalfampridin, metformin) (glejte Preglednico 1 in poglavji 4.3 in 4.4).

In vitro je dolutegravir zaviral prenašalca privzema, prenašalca organskih anionov OAT1 in OAT3 v ledvicah. Ker *in vivo* niso opazili učinka dolutegravirja na farmakokinetiko substrata OAT tenofovirja, zavrtje OAT1 *in vivo* ni verjetno. Zavrtje OAT3 *in vivo* ni raziskano. Dolutegravir lahko poveča plazemsko koncentracijo zdravil, katerih izločanje je odvisno od OAT3.

Ni verjetno, da bi rilpivirin v odmerku 25 mg enkrat na dan klinično pomembno vplival na izpostavljenost zdravilom, ki jih presnavljajo encimi CYP.

In vitro rilpivirin zavira P-gp (IC_{50} 9,2 μ M). V klinični študiji rilpivirin ni pomembno vplival na farmakokinetiko digoksina. Kljub temu ni mogoče povsem izključiti možnosti, da rilpivirin lahko poveča izpostavljenost drugim zdravilom, ki jih prenaša P-gp in so bolj občutljiva na zavrtje črevesnega P-gp, na primer dabigatran eteksilat.

In vitro rilpivirin zavira prenašalec MATE-2K z $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinični pomen teh izsledkov trenutno ni znan.

Preglednica medsebojnih delovanj

Izbrana ugotovljena in teoretično možna medsebojna delovanja med dolutegravirjem, rilpivirinom in sočasno uporabljenimi zdravili so prikazana v Preglednici 1.

(Povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje kot "↓", brez spremembe kot "↔", površina pod krivuljo koncentracije skozi čas kot "AUC", največja opažena koncentracija kot " C_{max} ", najmanjša opažena koncentracija kot " C_{min} " in koncentracija na koncu odmernega intervala kot " C_{τ} ").

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z zdravili

Zdravila po terapevtskih	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina	Priporočila glede sočasne uporabe
--------------------------	--	-----------------------------------

področjih	spremembe (%)	
Protivirusne učinkovine		
dizoproksiltenofovirat / dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % tenofovir ↔	Odmerka ni treba prilagoditi.
dizoproksiltenofovirat / rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ tenofovir AUC ↑ 23 % C _{min} ↑ 24 % C _{max} ↑ 19 %	
alafenamidtenofovirat / dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	
alafenamidtenofovirat / rilpivirin ¹	rilpivirin ↔	Odmerka ni treba prilagoditi.
lamivudin/ dolutegravir	dolutegravir ↔	Odmerka ni treba prilagoditi.
lamivudin/rilpivirin	rilpivirin ↔ (Ni raziskano)	
entekavir/dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
entekavir/rilpivirin	rilpivirin ↔ (Ni raziskano)	
daklatasvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % daklatasvir ↔	Odmerka ni treba prilagoditi.
daklatasvir/ rilpivirin	rilpivirin ↔	
simeprevir/ dolutegravir	dolutegravir ↔	Odmerka ni treba prilagoditi.
simeprevir/rilpivirin	rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25 % C _{max} ↔ simeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔	

	$C_{\max} \uparrow 10 \%$	
sofosbuvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
sofosbuvir/rilpivirin	rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ sofosbuvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max} \uparrow 21 \%$ Presnovek sofosbuvirja GS-331007 $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$	
ledipasvir/sofosbuvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
ledipasvir/sofosbuvir/ rilpivirin	rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 5 \%$ $C_{\min} \downarrow 7 \%$ $C_{\max} \downarrow 3 \%$ ledipasvir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 2 \%$ $C_{\min} \uparrow 2 \%$ $C_{\max} \uparrow 1 \%$ sofosbuvir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 5 \%$ $C_{\max} \downarrow 4 \%$ Presnovek sofosbuvirja GS-331007 $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 8 \%$ $C_{\min} \uparrow 10 \%$ $C_{\max} \uparrow 8 \%$	
sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirin	rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ sofosbuvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ Presnovek sofosbuvirja GS-331007 $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ Velpatasvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$	
ribavirin/dolutegravir	dolutegravir $\leftrightarrow$	Odmerka ni treba prilagoditi.

	(Ni raziskano)	
ribavirin/rilpivirin	rilpivirin ↔ (Ni raziskano)	
Druge učinkovine		
Antiaritmiki		
digoksin/dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
digoksin/rilpivirin ¹	rilpivirin ↔ digoksin AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	
Antiepileptiki		
karbamazepin/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Induktorji presnove lahko pomembno zmanjšajo koncentracijo dolutegravirja/rilpivirina v plazmi in povzročijo izgubo terapevtskega učinka. Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina s temi induktorji presnove je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
karbamazepin/ rilpivirin	rilpivirin ↓ Ni raziskano. Pričakovati je pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A).	
okskarbazepin fenitoin fenobarbital/ dolutegravir	dolutegravir ↓ Ni raziskano. Pričakovati je zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A; pričakovano je podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom.	Induktorji presnove lahko pomembno zmanjšajo koncentracijo dolutegravirja/rilpivirina v plazmi in povzročijo izgubo terapevtskega učinka. Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina s temi induktorji presnove je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
okskarbazepin fenitoin fenobarbital/ rilpivirin	rilpivirin ↓ Ni raziskano. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A).	
Azolni antimikotiki		
ketokonazol/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
ketokonazol/ rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↑ 49 % C _{min} ↑ 76 % C _{max} ↑ 30 % (zavrtje encimov CYP3A).	
	ketokonazol	

	AUC ↓ 24 % C_{min} ↓ 66 % C_{max} ↔ (indukcija CYP3A zaradi velikega odmerka rilpivirina v študiji).	
flukonazol itrakonazol izavukonazol posakonazol vorikonazol/ dolutegravir flukonazol itrakonazol izavukonazol posakonazol vorikonazol/rilpivirin	dolutegravir ↔ (Ni raziskano) rilpivirin ↑ Ni raziskano. Lahko povzroči povečanje koncentracije rilpivirina v plazmi (zavrtje encimov CYP3A).	Odmerka ni treba prilagoditi.
<i>Zdravila rastlinskega izvora</i>		
šentjanževka/ dolutegravir šentjanževka/rilpivirin	dolutegravir ↓ Ni raziskano. Pričakovati je zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A; pričakovano je podobno zmanjšanje izpostavljenosti kot s karbamazepinom. rilpivirin ↓ Ni raziskano. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A).	Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracijo rilpivirina v plazmi. To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka dolutegravirja/rilpivirina. Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zaviralci kalijevih kanalčkov</i>		
fampridin (znan tudi kot dalfampridin)/ dolutegravir	fampridin ↑	Sočasna uporaba z dolutegravirjem lahko potencialno povzroči napade zaradi povečane plazemske koncentracije fampridina preko zaviranja prenašalca OCT2; sočasna uporaba ni bila preučevana. Sočasna uporaba fampridina in dolutegravirja/rilpivirina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
omeprazol lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol/ dolutegravir omeprazol/rilpivirin^{1,2}	dolutegravir ↔ (Ni raziskano) rilpivirin AUC ↓ 40 %	Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracijo rilpivirina v plazmi. To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka dolutegravirja/rilpivirina. Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina z zaviralci protonske črpalke je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol/ rilpivirin	$C_{min} \downarrow 33 \%$ $C_{max} \downarrow 40 \%$ (zmanjšana absorpcija zaradi zvišanja pH v želodcu). omeprazol $AUC \downarrow 14 \%$ C_{min} NP $C_{max} \downarrow 14 \%$ rilpivirin $\downarrow$ Ni raziskano. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija zaradi zvišanja pH v želodcu).	
Antagonisti receptorjev H_2		
famotidin cimetidin nizatidin ranitidin/dolutegravir	dolutegravir $\leftrightarrow$ (Ni raziskano)	Kombinacijo dolutegravirja/rilpivirina in antagonistov receptorjev H_2 je treba uporabljati posebej previdno. Uporabljati se sme le antagoniste receptorjev H_2 , ki dovoljujejo uporabo samo enkrat na dan.
famotidin/rilpivirin ^{1,2} Enkratno 40-mg odmerek, uporabljen 12 ur pred rilpivirinom	rilpivirin $AUC \downarrow 9 \%$ C_{min} NP $C_{max} \leftrightarrow$	Antagoniste receptorjev H_2 je treba vzeti z občutnim časovnim presledkom od dolutegravirja/rilpivirina (najmanj 4 ure po njem ali 12 ur pred njim).
famotidin/rilpivirin ^{1,2} Enkratno 40-mg odmerek, uporabljen 2 uri pred rilpivirinom	rilpivirin $AUC \downarrow 76 \%$ C_{min} NP $C_{max} \downarrow 85 \%$ (zmanjšana absorpcija zaradi zvišanja pH v želodcu).	
famotidin/rilpivirin ^{1,2} Enkratno 40-mg odmerek, uporabljen 4 ure po rilpivirinu	rilpivirin $AUC \uparrow 13 \%$ C_{min} NP $C_{max} \uparrow 21 \%$	
cimetidin nizatidin ranitidin/ rilpivirin	rilpivirin $\downarrow$ Ni raziskano. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija zaradi zvišanja pH v želodcu).	
Antacidi in dodatki		
antacidi (na primer	dolutegravir $\downarrow$	Kombinacijo dolutegravirja/rilpivirina in

aluminijev magnezijev hidroksid in/ali kalcijev karbonat)/ dolutegravir ¹	AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 % (Tvorba kompleksa s polivalentnimi ioni.)	antacidov je treba uporabljati posebej previdno. Antacide je treba jemati časovno ločeno od dolutegravirja/rilpivirina (najmanj 6 ur pred njim ali 4 ure po njem).
antacidi (na primer aluminijev magnezijev hidroksid in/ali kalcijev karbonat)/ rilpivirin	rilpivirin ↓ Ni raziskano. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (zmanjšana absorpcija zaradi zvišanja pH v želodcu).	
dodatki kalcija/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Tvorba kompleksa s polivalentnimi ioni).	Kombinacijo dolutegravirja/rilpivirina in dodatkov je treba uporabljati posebej previdno. Dodatke kalcija, dodatke železa ali multivitaminske pripravke je treba uporabiti sočasno z dolutegravirjem/rilpivirinom in z obrokom.
dodatki železa/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Tvorba kompleksa s polivalentnimi ioni).	Če dodatkov kalcija, dodatkov železa ali multivitaminskih pripravkov ni mogoče vzeti sočasno z dolutegravirjem/rilpivirinom, jih je priporočljivo vzeti s precejšnjim časovnim odmikom od dolutegravirja/rilpivirina (vsaj 6 ur pred njim ali 4 ure po njem).
multivitaminski pripravki/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Tvorba kompleksa s polivalentnimi ioni).	
Kortikosteroidi		
prednizon/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Odmerka ni treba prilagoditi.
prednizon/rilpivirin	rilpivirin ↔ (Ni raziskano)	
deksametazon/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracijo rilpivirina v plazmi. To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka dolutegravirja/rilpivirina. Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina s sistemsko uporabljenim deksametazonom je kontraindicirana (razen v primeru uporabe enkratnih odmerkov), glejte poglavje 4.3. Razmisliti je treba o alternativah, zlasti za dolgoročno uporabo.
deksametazon/ rilpivirin (sistemska uporaba, razen pri uporabi enkratnega odmerka)	rilpivirin ↓ Ni raziskano. Pričakovati je mogoče od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A).	
Antidiabetiki		
metformin/ dolutegravir ¹	metformin ↑ AUC ↑ 79 %	Na začetku in na koncu sočasne uporabe dolutegravirja/rilpivirina z metforminom je treba

metformin/ rilpivirin ¹	C_{min} NP C_{max} ↑ 66 % metformin AUC ↔ C_{min} NP C_{max} ↔	razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba v primeru sočasne uporabe z dolutegravirjem razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, ker imajo ti bolniki zaradi večje koncentracije metformina večje tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
<i>Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami</i>		
rifampicin/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_t ↓ 72 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A).	Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracijo rilpivirina v plazmi. To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka dolutegravirja/rilpivirina. Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina z rifampicinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifampicin/rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↓ 80 % C_{min} ↓ 89 % C_{max} ↓ 69 % (indukcija encimov CYP3A). rifampicin AUC ↔ C_{min} NP C_{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicin AUC ↓ 9 % C_{min} NP C_{max} ↔	
rifabutin/dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_t ↓ 30 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A).	
rifabutin/rilpivirin ¹ 300 mg enkrat na dan ²	rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	Verjetno je, da sočasna uporaba povzroči pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi (indukcija encimov CYP3A). Med sočasno uporabo zdravila Juluca z rifabutinom, mora bolnik med obdobjem jemanja rifabutina dodatno jemati še 25-mg tableto rilpivirina na dan (za to prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika rilpivirina, glejte poglavje 4.2).
300 mg enkrat na dan (+ 25 mg rilpivirina enkrat na dan)	rilpivirin AUC ↓ 42 % C_{min} ↓ 48 % C_{max} ↓ 31 %	
300 mg enkrat na dan (+ 50 mg rilpivirina enkrat na dan)	rilpivirin AUC ↑ 16 %* C_{min} ↔*	

	$C_{\max} \uparrow 43 \%^*$ * v primerjavi s 25 mg rilpivirina samega enkrat na dan (indukcija encimov CYP3A).	
rifapentin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (Ni raziskano)	Sočasna uporaba lahko pomembno zmanjša koncentracijo rilpivirina v plazmi. To lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka dolutegravirja/rilpivirina (indukcija encimov CYP3A). Sočasna uporaba dolutegravirja/rilpivirina z rifapentinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifapentin/rilpivirin	rilpivirin ↓ Ni raziskano. Pričakovano je pomembno zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi.	
Antimalariki		
artemeter/ lumefantrin/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Kombinacijo dolutegravirja/rilpivirina in artemetra/lumefantrina je treba uporabljati previdno.
artemeter/ lumefantrin/ rilpivirin	rilpivirin ↓ Ni raziskano. Pričakovati je manjšo izpostavljenost rilpivirinu (indukcija encimov CYP3A).	
atovakon/ progvanil/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
atovakon/ progvanil/ rilpivirin	rilpivirin ↔ (Ni raziskano).	
Makrolidni antibiotiki		
klaritromicin eritromicin /dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Če je mogoče, je treba razmisliti o alternativah, kakršna je na primer azitromicin.
klaritromicin eritromicin /rilpivirin	rilpivirin ↑ Ni raziskano. Pričakovati je večjo izpostavljenost rilpivirinu (zavrtje encimov CYP3A).	
Peroralni kontraceptivi		
etinilestradiol (EE) ¹ in norelgestromin (NGMN) ¹ / dolutegravir	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir oz. rilpivirin nista klinično pomembno spremenila koncentracije etinilestradiola in norelgestromina (dolutegravir) ali noretindrona (rilpivirin) v plazmi. Med sočasno uporabo z zdravilom Juluca odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagoditi.

etinilestradiol (EE) ¹ in noretindron ¹ /rilpivirin	rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17 % noretindron ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ *Na podlagi retrospektivnih kontrol.	
Analgetiki		
metadon/dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ metadon ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % C_τ ↓ 1 %	Ob uvedbi metadona skupaj z dolutegravirjem/rilpivirinom prilagoditve odmerka niso potrebne. Priporočljivo pa je klinično spremljanje, kajti nekateri bolniki lahko potrebujejo prilagoditev vzdrževalnega zdravljenja z metadonom.
metadon/rilpivirin ¹	rilpivirin: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 22 % C_{max}: ↓ 14 % *Na podlagi retrospektivnih kontrol.	
paracetamol/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
paracetamol/ rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↑ 26 % C_{max} ↔ paracetamol AUC ↔ C_{min} NP C_{max} ↔	
Antikoagulanti		
dabigatran eteksilat/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Kombinacijo dolutegravirja/rilpivirina in dabigatran eteksilata je treba uporabljati previdno.
dabigatran eteksilat/ rilpivirin	rilpivirin ↔ Ni raziskano. Dabigatran eteksilat ↑ Tveganja za povišanje koncentracije dabigatrana v plazmi ni mogoče izključiti. (zavrtje črevesnega P-gp).	

Zaviralci reduktaze HMG Co-A		
atorvastatin/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
atorvastatin/ rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9 % atorvastatin AUC ↔ C _{min} ↓ 15 % C _{max} ↑ 35 %	
Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5)		
Sildenafil/ dolutegravir	dolutegravir ↔	Odmerka ni treba prilagoditi.
Sildenafil/rilpivirin ^{1,2}	rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ sildenafil AUC ↔ C _{min} NP C _{max} ↔	
vardenafil tadalafil/dolutegravir	dolutegravir ↔ (Ni raziskano)	Odmerka ni treba prilagoditi.
vardenafil tadalafil/ rilpivirin	rilpivirin ↔ (Ni raziskano)	

¹ Medsebojno delovanje med dolutegravirjem in/ali rilpivirinom in tem zdravilom je bilo ocenjeno v klinični študiji. Vsa druga prikazana medsebojna delovanja so na podlagi predvidevanj.

² V tej študiji medsebojnega delovanja je bil uporabljeni odmerek rilpivirina večji od priporočenega odmerka, da bi lahko ocenili največji učinek na sočasno uporabljeno zdravilo.
NP = ni potrebno

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Na voljo je malo podatkov o možnosti za farmakodinamično medsebojno delovanje med rilpivirinom in zdravili, ki podaljšajo interval QTc na EKG. Študija pri zdravih preiskovancih je pokazala, da supratrapevtski odmerki rilpivirina (75 mg enkrat na dan in 300 mg enkrat na dan) podaljšajo interval QTc na EKG (glejte poglavje 5.1). Dolutegravir/rilpivirin je treba med sočasno uporabo z zdravili, ki imajo znano tveganje za nastanek Torsade de Pointes, uporabljati previdno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo so opažali manjšo izpostavljenost dolutegravirju in rilpivirinu (glejte poglavji 5.1, 5.2). V študijah faze 3 je bila manjša izpostavljenost rilpivirinu, podobna tisti med nosečnostjo, povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh. Uporaba zdravila Juluca med nosečnostjo ni priporočljiva.

Večje število podatkov pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih izidov) ne kaže malformativne ali fetoneonatalne toksičnosti, povezane z dolutegravirjem. Zmerna količina podatkov pri nosečnicah (med 300 - 1000 izpostavljenih izidov) ne kaže malformativne ali fetoneonatalne toksičnosti rilpivirina.

Iz uporabe te dvojne kombinacije v nosečnosti ni podatkov ali so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih izidov).

Varnost in učinkovitost dvojnega zdravljenja z dolutegravirjem + rilpivirinom v nosečnosti ni bila preučena.

Dve veliki študiji spremljanja izida rojstev (več kot 14 000 izidov nosečnosti) v Botsvani (Tsepamo) in Eswatini ter drugi viri ne kažejo na povečano tveganje za okvare nevralne cevi po izpostavljenosti dolutegravirju.

Incidenca okvare nevralne cevi v splošni populaciji variira od 0,5 – 1 primer na 1000 živorojenih otrok (0,05 – 0,1 %).

Podatki iz študije Tsepamo ne kažejo pomembne razlike v prevalenci okvare nevralne cevi (0,11 %) pri novorojenčkih, katerih matere so jemale dolutegravir ob spočetju (več kot 9400 izpostavljenosti), v primerjavi s tistimi, ki so jemale protivirusni režim brez dolutegravirja ob spočetju (0,11 %), ali v primerjavi z ženskami brez HIV (0,07 %).

Podatki iz študije Eswatini kažejo enako prevalenco okvare nevralne cevi (0,08 %) pri novorojenčkih, katerih matere so jemale dolutegravir ob spočetju (več kot 4800 izpostavljenosti), kot pri novorojenčkih žensk brez HIV (0,08 %).

Preučevani podatki iz protiretrovirusnega registra nosečnosti (APR - *Antiretroviral Pregnancy Registry*) pri več kot 1000 nosečnostih z zdravljenjem z dolutegravirjem v prvem trimesečju in 300 - 1000 nosečnostih z zdravljenjem z rilpivirinom v prvem trimesečju ne kažejo na povečanje tveganja za hude prirojene napake z dolutegravirjem ali rilpivirinom, v primerjavi z osnovno stopnjo ali ženskami s HIV. Iz uporabe dolutegravirja + rilpivirina pri nosečnicah ni APR podatkov ali so omejeni (manj kot 300 izpostavljenosti v prvem trimesečju).

V študijah toksičnosti za razmnoževanje na živalih z dolutegravirjem niso ugotovili neželenih vplivov na razvoj, vključno z okvarami nevralne cevi. Za rilpivirin študije na živalih ne kažejo toksičnosti za razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Dolutegravir pri ljudeh prehaja skozi placento. Pri nosečnicah, okuženih z virusom HIV, je bila mediana koncentracija dolutegravirja v popkovini ploda približno 1,3-krat večja v primerjavi s koncentracijo v periferni plazmi pri materi.

O učinkih dolutegravirja na novorojenčke ni dovolj podatkov.

Dojenje

Ni znano, če se rilpivirin pri človeku izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se rilpivirin izloča v mleko. Dolutegravir se pri človeku v majhnih količinah izloča v materino mleko (dokazano je bilo mediano razmerje dolutegravirja v materinem mleku in materini plazmi 0,033). O učinkih dolutegravirja na novorojenčke/dojenčke ni zadostnih podatkov.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Podatkov o vplivu dolutegravirja ali rilpivirina na plodnost moških in žensk pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo klinično pomembnih vplivov na plodnost moških ali žensk (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Juluca nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da so med zdravljenjem z učinkovinama, ki ju vsebuje zdravilo Juluca, opazali utrujenost, omotico in zaspanost. Pri presojanju bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in značilnosti neželenih učinkov zdravila Juluca.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali za zdravilo Juluca (iz kliničnih študij – glejte poglavje 5.1), sta bila driska (2 %) in glavobol (2 %).

Najhujši neželeni učinek, povezan z zdravljenjem z dolutegravirjem (iz združenih kliničnih študij faz IIb in III), ugotovljen pri enem bolniku, je bila preobčutljivostna reakcija z izpuščajem in hudimi učinki na jetra (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Viri informacij za zbirko podatkov o varnosti vključujejo dve enaki, randomizirani, odprti študiji SWORD-1 in SWORD-2 (glejte poglavje 5.1), združene študije posameznih učinkovin in izkušnje po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki, ki veljajo za vsaj morebitno povezane z učinkovinama zdravila Juluca, zabeleženi v kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg, so navedeni v preglednici 2, razporejeni po organskih sistemih, organskih skupinah po MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov zdravila Juluca na podlagi izkušenj z zdravilom Juluca in njegovima posameznima učinkovinama v kliničnih študijah in obdobju po prihodu zdravila na trg

Organski sistem (OS)	Kategorija pogostnosti ¹	Neželeni učinki zdravila
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila belih krvnih celic znižanje hemoglobina zmanjšanje števila trombocitov
	neznana	sideroblastična anemija ²
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)
	ni znano	sindrom imunske rekonstrukcije
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje celokupnega holesterola (na tešče)
		zvišanje LDL holesterola (na tešče)

	pogosti	zmanjšanje apetita zvišanje trigliceridov (na tešče)
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
	pogosti	nenormalne sanje depresija motnje spanja depresivno razpoloženje anksioznost
	občasni	samomorilno razmišljanje ali poskus samomora (zlasti pri bolnikih z anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni), panični napad
	redki	izvršen samomor (zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol omotica
	pogosti	zaspanost
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea zvišanje pankreatične amilaze driska
	pogosti	bolečine v trebuhu bruhanje flatulenca zvišanje lipaze nelagodje v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanje transaminaz (zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat-aminotransferaze (AST))
	pogosti	zvišanje bilirubina
	občasni	hepatitis
	redki	akutna odpoved jeter ³
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj srbenje
	občasni	artralgija mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost

Preiskave	pogosti	zvišanje kreatin-fosfokinaze (CPK), povečanje telesne mase
¹ Pogostnosti so opredeljene glede na največje pogostnosti, opažene v združenih študijah SWORD ali študijah s posameznima učinkovinama ² Pri režimih, ki vsebujejo dolutegravir, so poročali o reverzibilni sideroblastični anemiji. Prispevek dolutegravirja v teh primerih je nejasen. ³ Ta neželeni učinek je bil ugotovljen med spremljanjem dolutegravirja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili po prihodu na trg. Kategorija pogostnosti "redki" je ocenjena na podlagi poročil po prihodu zdravila na trg.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe laboratorijskih biokemičnih vrednosti

Dolutegravir oziroma rilpivirin sta bila povezana z zvišanjem serumskega kreatinina, ki se je pojavilo v prvem tednu zdravljenja med uporabo z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zvišanje serumskega kreatinina se je pojavilo v prvih štirih tednih zdravljenja z dolutegravirjem/rilpivirinom in je ostalo stabilno skozi 148 tednov. Po 148 tednih zdravljenja so opažali povprečno spremembo za 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (SD 10,4 $\mu\text{mol/l}$) v primerjavi z izhodiščem. Te spremembe so povezane z zavrtjem aktivnega transporta in ne veljajo za klinično pomembne, ker ne odražajo spremenjene hitrosti glomerularne filtracije.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Po akutnem prevelikem odmerjanju dolutegravirja ali rilpivirina niso ugotovili dodatnih specifičnih simptomov ali znakov razen tistih, ki so že navedeni kot neželeni učinki.

Nadaljna obravnava mora biti v skladu s kliničnimi indikacijami ali priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, če so na voljo. Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje dolutegravirja/rilpivirina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti s podporno terapijo in ga ustrezno nadzorovati, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in EKG (interval QT), kot je potrebno. Ker se dolutegravir in rilpivirin v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi ju bilo mogoče v pomembni količini odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR21

Mehanizem delovanja

Dolutegravir zavira integrazo HIV z vezavo na aktivno mesto integraze in preprečevanjem prenosa vijačnice pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki je ključen za replikacijski cikel HIV.

Rilpivirin je diarilpirimidinski nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-1. Deluje tako, da nekompetitivno zavira reverzno transkriptazo HIV-1. Rilpivirin ne zavira človeških celičnih DNA-polimeraz α , β in γ .

Farmakodinamični učinki

Protivirusna aktivnost v celični kulturi

IC₅₀ dolutegravirja proti različnim laboratorijskim sevom z uporabo PBMC je bila 0,5 nM, ob uporabi celic MT-4 pa je segala od 0,7 do 2 nM. Podobne IC₅₀ so ugotovili pri kliničnih izolatih, brez večje razlike med podtipi; v skupini 24 izolatov HIV-1 podtipov A, B, C, D, E, F in G ter skupine O je bila povprečna IC₅₀ 0,2 nM (razpon: od 0,02 do 2,14). Povprečna IC₅₀ za 3 izolate HIV-2 je bila 0,18 nM (razpon: od 0,09 do 0,61).

Rilpivirin je bil aktiven proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1 v akutno okuženi liniji celic T z mediano vrednostjo IC₅₀ za HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aktivnost rilpivirina *in vitro* proti HIV-2 je bila omejena, z vrednostmi IC₅₀ od 2510 do 10 830 nM.

Poleg tega je bila ugotovljena protivirusna aktivnost rilpivirina proti obsežni skupini primarnih izolatov HIV-1 skupine M (podtipi A, B, C, D, F, G, H) z IC₅₀ od 0,07 do 1,01 nM ter primarnih izolatov skupine O z EC₅₀ od 2,88 do 8,45 nM.

Vpliv človeškega seruma in serumskih beljakovin

V 100-odstotnem človeškem serumu je bil povprečni zasuk beljakovine (*protein fold shift*) za dolutegravir 75, tako da je bila za beljakovine korigirana IC₉₀ 0,064 µg/ml.

V prisotnosti 1 mg/ml alfa-1-kislega glikoproteina, 45 mg/ml človeškega serumskega albumina oziroma 50-odstotnega človeškega seruma so opazili zmanjšanje protivirusne aktivnosti rilpivirina, ki se je kazalo z medianimi razmerji IC₅₀ 1,8, 39,2 oziroma 18,5.

Odpornost

Odpornost in vitro

Za proučevanje razvoja odpornosti *in vitro* se uporablja zaporedni prehod. Pri dolutegravirju so se pri uporabi laboratorijskega seva HIV-1 IIIB med prehodom v 112 dneh izbrane mutacije pojavile počasi, s substitucijami na položajih S153Y in F; v kliničnih študijah te mutacije pri bolnikih, zdravljenih z dolutegravirjem, niso bile izbrane. Pri uporabi seva NL432 sta bili izbrani mutaciji integraze E92Q (relativna sprememba [FC – *fold change*] 3) in G193E (FC 3). Ti mutaciji sta bili izbrani pri bolnikih z že obstoječo odpornostjo proti raltegravirju, ki so nato prejeli dolutegravir (navedeno kot sekundarna mutacija za dolutegravir).

Pri nadaljnjih preskušanjih selekcije z uporabo kliničnih izolatov podtipa B so pri vseh petih izolatih opazili mutacijo R263K (od 20. tedna naprej). Pri izolatih podtipa C (n=2) in A/G (n=2) je bila pri enem izolatu izbrana substitucija integraze R263K, pri dveh pa G118R. V kliničnem programu faze III pri preiskovancih, ki so že prejeli protiretrovirusno zdravljenje, niso pa še prejeli INI, so pri dveh bolnikih s podtipom B in podtipom C poročali o R263K, toda brez vpliva na občutljivost za dolutegravir *in vitro*. G118R zmanjša dovzetnost za dolutegravir pri točkovnih mutantih (FC 10), vendar ga niso opazili pri bolnikih, ki so prejeli dolutegravir v programu faze III.

Primarne mutacije za raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) posamezno ne vplivajo na občutljivost za dolutegravir *in vitro*. Če so mutacije, navedene kot sekundarne mutacije povezane z zaviralci integraze (za raltegravir/elvitegravir), v poskusih s

točkovnimi mutanti dodali primarnim mutacijam (razen Q148), je občutljivost za dolutegravir ostala takšna ali skoraj takšna kot pri divjem tipu. V primeru virusov z mutacijo Q148 se FC dolutegravirja povečuje s povečevanjem števila sekundarnih mutacij. Vpliv mutacij Q148 (H/R/K) je bil skladen tudi z *in vitro* poskusi prehoda s točkovnimi mutanti. V zaporednem prehodu s točkovnimi mutanti N155H ali E92Q na osnovi seva NL432 niso opazili nadaljnje selekcije odpornosti (FC nespremenjen okoli 1). V nasprotju s tem so se po začetku prehoda z mutanti z mutacijo Q148H (FC 1) nakopičile različne mutacije, povezane z raltegravirjem, s posledičnim povečanjem FC > 10.

Klinično pomembna fenotipska mejna vrednost (FC v primerjavi z divjim tipom virusa) ni bila ugotovljena; genotipska odpornost je bila boljši napovednik izida.

Proti rilpivirinu odporni sevi so bili izbrani v celični kulturi, tako iz od HIV-1 divjega tipa različnih izvorov in podtipov, kot iz NNRTI-odpornega HIV-1. Med najpogostejše opaženimi substitucijami aminokislin, ki so se pojavile, so bile: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I. Veljalo je, da je odpornost proti rilpivirinu prisotna, če sta bila FC in EC₅₀ nad biološko presečno mejo (BCO – *biological cut-off*) preizkusa.

Odpornost in vivo

V združenih podatkih študij SWORD-1 (201636) in SWORD-2 (201637) s primerjalnimi podatki se je potrjen virološki neuspeh, ki je povzročil izpolnitev meril za umik (CVW), do 48. tedna pojavil pri dveh preiskovancih, ki sta prejemale dolutegravir in rilpivirin, in pri dveh preiskovancih, ki sta nadaljevala svojo trenutno protiretrovirusno shemo (CAR). Skupno je do 148. tedna doseglo CVW enajst preiskovancev, ki so prejemale dolutegravir in rilpivirin, glejte preglednico 3. Ob času umika so z NNRTI povezano substitucijo E138E/A ugotovili pri treh preiskovancih in M230M/L pri dveh.

Preglednica 3: Povzetek odpornosti po skupinah zdravil pri preiskovancih s potrjenim virološkim umikom v zgodnji in pozni fazi prehoda v študijah SWORD

Shema zdravljenja/ Izpostavljenost (tedni)*	HIV-1 RNK (kopij/ml) (časovna točka)		Mutacija glede na skupino zdravil (kratnik)***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG + RPV / 36	88 (24. td)	466 (24. td NEN)	G193E	G193E (1,02)	nobene	nobene
DTG + RPV / 47	1.059.771 (36. td)	1018 (36. td NEN)	nobene	nobene	nobene	K101K/E (0,75)
DTG + RPV / 21	162 (64. td)	217 (76. td)	L74I	NR	V108I	NR
DTG + RPV / 17	833 (64. td)	1174 (64 td. NEN)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	nobene	nobene
DTG + RPV / 88	278 (76. td)	2571 (88. td)	nobene	nobene	nobene	E138E/A (1,61)
DTG + RPV / 92	147 (88. td)	289 (88. td NEN)	ND	nobene	NR	K103N (5,24)
DTG + RPV / 105	280 (Wk88)	225 (100. td)	nobene	nobene	nobene	nobene
DTG + RPV / 105	651 (100. td)	1105 (100 td. NEN)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG + RPV / 120	118 (112. td)	230 (112. td NEN)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	nobene	M230M/L (2)

DTG + RPV / 101	4294 (136 td.)	7247 (136 td. NEN)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)
* Testiranje odpornosti ob času virološkega neuspeha pri enem preiskovancu ni uspelo, zato podrobnosti v preglednici niso vključene. ** CVW je bil izpolnjen, če sta bili 2 zaporedni virusni bremeni po 1. dnevu ≥ 50 kopij/ml in je bilo drugo od njiju > 200 kopij/ml. *** Izhodiščni preizkus daje le genotipske podatke, ne fenotipskih. CAR = trenutna protiretrovirusna shema (<i>current antiretroviral regimen</i>); DTG + RPV = dolutegravir + rilpivirin SVW = domnevna virološka merila za umik (<i>suspected virologic withdrawal criteria</i>), CVW = potrditvena virološka merila za umik (<i>confirmatory virologic withdrawal criteria</i>), BL = rezultati izhodiščnega testiranja odpornosti, VW = rezultati testiranja odpornosti ob izpolnitvi meril CVW, td = teden, NEN = nenačrtovan obisk; "ND" pomeni, da izhodiščno testiranje ni bilo opravljeno, ker niso bili odvzeti vzorci MCPK/polne krvi, "nobene" pomeni, da ni bilo nobene opažene odpornosti, "NR" pomeni, da podatki niso navedeni, ker preizkus ni bil uspešen ali vzorca ni bilo na voljo.						

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli dolutegravir + 2 NRTI v študijah faze IIb in III, niso opazili odpornosti proti zdravilom iz skupine zaviralcev integraze ali NRTI (n = 876, spremljanje od 48 do 96 tednov). Pri bolnikih s predhodno neuspešnimi zdravljenji, ki še niso prejeli zaviralcev integraze (študija SAILING), so substitucije z zaviralci integraze opazili pri 4/354 bolnikov (spremljanje 48 tednov), zdravljenih z dolutegravirjem v kombinaciji z osnovno shemo po izbiri raziskovalca. Od teh štirih sta imela dva preiskovanca edinstveno substitucijo integraze R263K z največjo vrednostjo FC 1,93, en preiskovanec je imel polimorfno substitucijo integraze V151V/I z največjo vrednostjo FC 0,92, en preiskovanec pa je imel že obstoječe mutacije integraze in se predvideva, da je že predhodno dobival zaviralec integraze ali pa je bil preko prenosa okužen z virusom, odpornim proti zaviralcu integraze. Mutacija R263K je bila izbrana tudi *in vitro* (glejte zgoraj).

V analizi odpornosti iz združenih podatkov študij rilpivirina faze III, opravljenih pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, je 62 (od skupaj 72) bolnikov z virološkim neuspehom v skupini z rilpivirinom imelo podatke o odpornosti ob izhodišču in ob času neuspeha. V tej analizi so bile sledeče z odpornostjo povezane mutacije (RAM – *resistance-associated mutations*), povezane z odpornostjo proti NNRTI, ki so se pojavile pri vsaj 2 primerih virološkega neuspeha z rilpivirinom: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y in F227C. V kliničnih študijah izhodiščna prisotnost mutacij V90I in V189I ni vplivala na odziv. Med zdravljenjem z rilpivirinom se je najpogostejše pojavila substitucija E138K, pogosto v kombinaciji s substitucijo M184I. V analizi podatkov po 48 tednih je imelo 31 od 62 bolnikov z virološkim neuspehom rilpivirina sočasne RAM proti NNRTI in NRTI; 17 od teh 31 bolnikov je imelo kombinacijo E138K in M184I. Najpogostejše mutacije so bile enake v analizi po 48 in 96 tednih. V analizi podatkov od 48. do 96. tedna se je virološki neuspeh dodatno pojavil pri 24 (3,5 %) bolnikov v skupini z rilpivirinom in pri 14 (2,1 %) bolnikov v skupini z efavirenzom.

Navzkrižna odpornost

Proti INI odporni virusi s točkovno mutacijo

Aktivnost dolutegravirja so določili pri skupini 60 virusov HIV-1 s točkovno mutacijo, odpornih proti INI (28 z enojnimi substitucijami in 32 z 2 ali več substitucijami). Z odpornostjo proti INI povezane točkovne substitucije INI, T66K, I151L in S153Y so povzročile več kot 2-kratno zmanjšanje občutljivosti za dolutegravir (razpon: od 2,3- do 3,6-kratno v primerjavi z referenčno vrednostjo). Kombinacije več substitucij T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ali K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 in substitucije na E138/G140/Q148 so povzročile več kot 2-kratno zmanjšanje občutljivosti za dolutegravir (razpon: od 2,5- do 21-kratno v primerjavi z referenčno vrednostjo).

Proti NNRTI odporni virusi s točkovno mutacijo

V skupini 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov HIV-1 z eno aminokislinsko substitucijo na položajih RT, povezano z odpornostjo proti NNRTI, vključno z najpogostejšima K103N in Y181C, je rilpivirin pokazal protivirusno aktivnost ($FC \leq BCO$) proti 64 (96 %) od teh sevov. Enojne aminokislinske substitucije, povezane z izgubo občutljivosti za rilpivirin, so bile: K101P, Y181I in Y181V. Substitucija K103N sama po sebi ni povzročila zmanjšane občutljivosti za rilpivirin, kombinacija K103N in L100I pa je povzročila 7-kratno zmanjšanje občutljivosti za rilpivirin. Upošteva vse razpoložljive podatke *in vitro* in *in vivo* je verjetno, da na aktivnost rilpivirina vplivajo naslednje izhodiščno prisotne aminokislinske substitucije: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ali M230L.

Rekombinantni klinični izolati

Glede občutljivosti za dolutegravir so analizirali 705 izolatov, odpornih proti raltegravirju, dobljenih od bolnikov, ki so že prejeli raltegravir. Dolutegravir je imel < 10 FC proti 94 % od 705 kliničnih izolatov.

Odpornost proti rilpivirinu je bila ohranjena ($FC \leq BCO$) proti 62 % od 4786 rekombinantnih kliničnih izolatov HIV-1, odpornih proti efavirenzu in/ali nevirapinu.

Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki, okuženi s HIV-1

V kumulativni analizi viroloških neuspehov po 96 tednih v primerih z izhodiščnim virusnim bremenom $\leq 100\,000$ kopij/ml in odpornostjo proti rilpivirinu ($n = 5$) so ugotovili navzkrižno odpornost proti efavirenzu ($n = 3$), etravirinu ($n = 4$) in nevirapinu ($n = 1$).

Vplivi na elektrokardiogram

Vpliv priporočenega odmerka 25 mg rilpivirina enkrat na dan na interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 60 zdravih odraslih, pri katerih so v stanju dinamičnega ravnovesja opravili 13 meritev v 24 urah. Rilpivirin v priporočenem odmerku 25 mg enkrat na dan nima klinično pomembnega vpliva na interval QTc.

Med proučevanjem supratrapevtskih odmerkov rilpivirina 75 mg enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan pri zdravih odraslih sta bili največji povprečni časovno ujemajoči (zgornja meja 95 % intervala zaupanja) razliki v intervalu QTcF v primerjavi s placebom po korekciji za izhodiščno vrednost 10,7 (15,3) oziroma 23,3 (28,4) ms. Med uporabo rilpivirina 75 mg enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna C_{max} približno 2,6-krat oziroma 6,7-krat večja kot povprečna C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi priporočenega odmerka rilpivirina 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Med uporabo odmerkov, ki so za približno trikrat presežali klinični odmerek, niso odkrili pomembnih učinkov dolutegravirja na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost prehoda s protiretrovirusne sheme (ki je obsegala 2 NRTI ter kot tretje zdravilo ali INI ali NNRTI ali PI) na shemo z dvema učinkovinama, s 50 mg dolutegravirja in 25 mg rilpivirina, so ocenili v 2 identičnih 48-tedenskih randomiziranih, vzporednih, odprtih, multicentričnih študijah neinferiornosti SWORD-1 (201636) in SWORD-2 (201637). Preiskovanci so bili vključeni, če so se zdravili s prvo ali drugo protiretrovirusno shemo, v anamnezi niso imeli virološkega neuspeha, niso imeli domnevne ali znane odpornosti proti kateremu koli protiretrovirusnemu zdravilu in s stabilno virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred presejanjem. Preiskovance so v razmerju 1:1 randomizirali ali na nadaljevanje trenutne protiretrovirusne sheme ali na prehod na shemo z dvema učinkovinama, dolutegravirjem in rilpivirinom, enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študijah SWORD je bil delež preiskovancev s HIV-1 RNA v plazmi < 50 kopij/ml po 48 tednih (»Snapshot« algoritem za populacijo ITT-E).

V združeni analizi so bile izhodiščne značilnosti med skupinama podobne; mediana starost preiskovancev je bila 43 let (28 % starih 50 let ali več, 3 % starih 65 let ali več), 22 % je bilo žensk, 20 % nebelcev in 77 % v CDC razredu A. Mediano število celic CD⁺ je bilo približno 600 celic na mm³, 11 % preiskovancev pa je imelo število celic CD4⁺ manj kot 350 celic na mm³. V kumulativni analizi je izhodiščno kot tretje zdravilo pred randomizacijo 54 % preiskovancev prejelo NNRTI, 26 % PI in 20 % INI.

Združena primarna analiza je pokazala, da je kombinacija dolutegravirja in rilpivirina neinferiorna trenutni protiretrovirusni shemi, saj je po 48 tednih primarni opazovani dogodek < 50 kopij/ml HIV-1 RNA v plazmi (z algoritmom Snapshot) doseglo 95 % preiskovancev v obeh terapevtskih skupinah (preglednica 4).

Primarni opazovani dogodek in drugi izidi (vključno z izidi glede na ključne izhodiščne sopenmenljivke) za združeni študiji SWORD-1 in SWORD-2 so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Virološki izidi randomiziranega zdravljenja po 48 tednih (algoritem Snapshot)

	Združeni podatki SWORD-1 in SWORD-2***	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	Trenutna protiretrovirusna shema N = 511 n (%)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Razlika med zdravljenji*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Virološki neodziv**	3 (< 1 %)	6 (1 %)
<u>Razlogi</u>		
Podatki v oknu niso < 50 kopij/mL	0	2 (< 1 %)
Prekinjeno zaradi pomanjkljive učinkovitosti	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Prekinjeno zaradi drugih razlogov ob tem ko vrednost ni bila < 50 kopij/ml	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Sprememba protiretrovirusnega zdravljenja	0	1 (< 1 %)
Ni viroloških podatkov v oknu 48. tedna	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Razlogi</u>		
Sodelovanje v študiji/prejemanje preskušane učinkovine prekinjeno zaradi neželenega dogodka ali smrti	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Sodelovanje v študiji/prejemanje preskušane učinkovine prekinjeno zaradi drugih razlogov	7 (1 %)	16 (3 %)
Manjkajoči podatki v oknu, vendar prisotnost v študiji	0	1 (< 1 %)

HIV-1 RNA < 50 kopij/ml glede na izhodiščne sospremenljivke		
	n/N (%)	n/N (%)
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm³)		
< 350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
Izhodiščna skupina tretjega zdravila		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
Spol		
Moški	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Ženske	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
Rasa		
Belci	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroameričani/afriškega porekla/drugi	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
Starost (leta)		
< 50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥ 50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)
* Prilagojeno za izhodiščne stratifikacijske faktorje in ocenjeno z mejo neinferiornosti -8 %. ** Neinferiornost kombinacije dolutegravirja in rilpivirina v primerjavi s trenutno protiretrovirusno shemo v deležu preiskovancev, opredeljenih kot virološko neodzivni, je bila določena z uporabo meje neinferiornosti 4 %. Prilagojena razlika (95 % IZ) -0,6 (-1,7, 0,6). *** Rezultati združene analize se ujemajo z rezultati vsake posamezne od obeh študij, v katerih je bila razlika deležev tistih, ki so dosegli primarni opazovani dogodek < 50 kopij/ml HIV-1 RNA v plazmi po 48 tednih (na podlagi Snapshot algoritma), med DTG + RPV v primerjavi s CAR -0,6 (95 % IZ: -4,3, 3,0) v SWORD-1 in 0,2 (95 % IZ: -3,9, 4,2) v SWORD-2 ob vnaprej določeni meji neinferiornosti -10 %. N = število preiskovancev v posamezni terapevtski skupini CAR = trenutna protiretrovirusna shema, DTG + RPV = dolutegravir + rilpivirin, INI = zaviralec integraze, NNRTI = nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze, PI = zaviralec proteaze		

V združenih študijah SWORD-1 in SWORD-2 je imelo po 148 tednih 84 % preiskovancev, ki so od začetka študije prejeli dolutegravir in rilpivirin, HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml (na podlagi algoritma Snapshot). Med preiskovanci, ki so sprva ostali na svoji trenutni protiretrovirusni shemi (CAR) in so 52. teden prešli na kombinacijo dolutegravirja in rilpivirina, jih je imelo po 148 tednih 90 % HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml (na podlagi algoritma Snapshot); to je bilo primerljivo deležu odziva (89 %), opaženemu po 100 tednih (podobno trajanje izpostavljenosti) pri preiskovancih, ki so prejeli kombinacijo dolutegravirja in rilpivirina že od začetka študije.

Vplivi na kosti

V podštudiji DEXA se je povprečna mineralna gostota kosti (MGK) od izhodišča do 48. tedna pri preiskovancih, ki so prešli na kombinacijo dolutegravirja in rilpivirina, povečala (1,34 % v celotnem kolku in 1,46 % v ledveni hrbtenici) v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje s protiretrovirusno shemo s TDF (0,05 % v celotnem kolku, 0,15 % v ledveni hrbtenici). Morebitnega ugodnega vpliva na delež zlomov niso preučevali.

Nosečnost

Podatkov o učinkovitosti in varnosti kombinacije dolutegravirja in rilpivirina med nosečnostjo ni na razpolago. Rilpivirin v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja (2 NRTI) so ocenili v klinični študiji pri 19 nosečnicah v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ter po porodu. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila celokupna izpostavljenost (AUC) rilpivirinu kot delu protiretrovirusne sheme med nosečnostjo približno 30 % manjša kot po porodu (6-12 tednov). Med 12 preiskovankami, ki so dokončale študijo, jih je imelo 10 na koncu študije virološko supresijo. Pri preostalih 2 so porast virusnega bremena ugotovili po porodu; pri eni od njiju je bil porast posledica domnevno

suboptimalne adherence. Pri nobenem od 10 otrok, rojenih materam, ki so dokončale študijo, in za katere je bilo znano stanje HIV, ni prišlo do prenosa virusa z matere na otroka. Ugotovili niso nobenih novih izsledkov o varnosti v primerjavi z znanimi varnostnimi značilnostmi rilpivirina pri odraslih, okuženih s HIV-1.

Maloštevilni podatki, zbrani pri majhnem številu žensk, ki so prejemale 50 mg dolutegravirja enkrat na dan v kombinaciji z osnovno shemo, kažejo, da je bila celotna izpostavljenost dolutegravirju (AUC) v 2. trimesečju nosečnosti za 37 % manjša in v 3. trimesečju za 29 % manjša od izpostavljenosti po porodu (6-12 tednov). Od 29 bolnic, ki so dokončale študijo, jih je 27 imelo virološko supresijo. Prenosa z matere na otroka niso ugotovili. 24 dojenčkov potrjeno ni bilo okuženih, pri 5 pa stanje ni bilo ugotovljeno zaradi nepopolnega testiranja, glejte poglavje 5.2.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Juluca za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe s HIV (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Juluca je bioekvivalentno 50-mg tableti dolutegravirja in 25-mg tableti rilpivirina, zaužitima z obrokom.

Farmakokinetika dolutegravirja je pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV, podobna. Farmakokinetična variabilnost dolutegravirja je majhna do zmerna. V študijah faze I pri zdravih preiskovancih je interindividualni KVB% za AUC in C_{max} med študijami obsegal od ~20 do 40 % in C_{tr} od 30 do 65 %. Interindividualna farmakokinetična variabilnost dolutegravirja je bila pri preiskovancih, okuženih s HIV, večja kot pri zdravih. Intraindividualna variabilnost (KVw%) je manjša kot interindividualna variabilnost.

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina so ocenili pri zdravih odraslih preiskovancih in pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso prejemali protiretrovirusnega zdravljenja. Sistemska izpostavljenost rilpivirinu je bila pri bolnikih, okuženih s HIV-1, praviloma manjša kot pri zdravih osebah.

Absorpcija

Dolutegravir se po peroralni uporabi hitro absorbira; med uporabo tablet je mediani t_{max} od 2 do 3 ure po odmerku. Po peroralni uporabi je največja koncentracija rilpivirina v plazmi praviloma dosežena v 4 do 5 urah.

Za optimalno absorpcijo rilpivirina je treba zdravilo Juluca **jemati z obrokom** (glejte poglavje 4.2). Če je bilo zdravilo Juluca uporabljeno z obrokom, se je povečala tako absorpcija dolutegravirja kot rilpivirina. Zmerno in zelo mastni obroki so povečali AUC(0- ∞) dolutegravirja za približno 87 % in njegovo C_{max} za približno 75 %. Zmerno in zelo mastni obroki so v primerjavi z zaužitjem na prazen želodec povečali AUC(0- ∞) rilpivirina za 57 % oziroma 72 % in njegovo C_{max} za 89 % oziroma 117 %. Jemanje zdravila Juluca na tešče ali samo z beljakovinsko bogatim prehranskim napitkom lahko povzroči zmanjšanje koncentracije rilpivirina v plazmi, to pa lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Juluca.

Absolutna biološka uporabnost dolutegravirja ali rilpivirina ni bila ugotovljena.

Porazdelitev

Na podlagi podatkov *in vitro* je dolutegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na beljakovine v človeški plazmi. Navidezni volumen porazdelitve je na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri

bolnikih, okuženih s HIV, od 17 do 20 l. Vezava dolutegravirja na beljakovine v plazmi ni odvisna od njegove koncentracije. Razmerje celotne koncentracije z zdravilom povezane radioaktivnosti v krvi in plazmi je bilo v povprečju od 0,441 do 0,535; to kaže na minimalno povezanost radioaktivnosti s celičnimi elementi krvi. Delež nevezanega dolutegravirja v plazmi se poveča v primeru majhne koncentracije albumina v serumu (< 35 g/l), kakršna je opazna pri osebah z zmerno okvaro jeter.

Dolutegravir je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF). Pri 13 predhodno še nezdravljenih preiskovancih, ki so prejeli stabilno shemo dolutegravirja in abakavirja/lamivudina, je bila povprečna koncentracija dolutegravirja v cerebrospinalni tekočini 18 ng/ml (to je primerljivo s koncentracijo nevezane učinkovine v plazmi ter presega IC_{50}).

Dolutegravir je prisoten v genitalnem traktu žensk in moških. AUC v cervikovaginalni tekočini, tkivu materničnega vratu in nožničnem tkivu je bila od 6 do 10 % AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. AUC v semenu je bila 7 % in v tkivu danke 17 % AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

In vitro se rilpivirin približno 99,7-odstotno veže na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Porazdelitve rilpivirina v druge razdelke razen plazme (na primer v cerebrospinalno tekočino ali v izločke genitalnega trakta) pri človeku niso ocenili.

Biotransformacija

Dolutegravir se presnavlja predvsem z glukuronidacijo z UGT1A1 in v majhni meri s CYP3A. Dolutegravir je prevladujoča spojina, ki kroži v plazmi; ledvično izločanje nespremenjene učinkovine je majhno (< 1 % odmerka). Triinpetdeset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se nespremenjenega izloči v blatu. Ni znano, ali je ta količina v celoti ali delno posledica neabsorbirane učinkovine ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini lahko dodatno razgradi, tako da nastane matična spojina. Dvaintrideset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči v urinu, v glavnem v obliki dolutegravirjevega glukuronida (18,9 % celotnega odmerka), N-dealkilacijskega presnovka (3,6 % celotnega odmerka) in presnovka, nastalega z oksidacijo na benzilnem ogljiku (3,0 % celotnega odmerka).

Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirin presnovi predvsem z oksidativno presnovo preko sistema CYP3A.

Medsebojno delovanje z zdravili

In vitro dolutegravir ni pokazal neposrednega ali šibkega zaviralnega učinka ($IC_{50} > 50$ μ M) na encime citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfat-glukuronoziltransferazo (UGT) 1A1 ali UGT2B7, ali na prenašalce P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ali MRP4. Dolutegravir *in vitro* ni induciriral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Na podlagi teh podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati pomembnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5).

In vitro dolutegravir ni bil substrat za humani OATP 1B1, OATP 1B3 ali OCT 1.

Izločanje

Terminalni razpolovni čas dolutegravirja je ~14 ur. Navidezni peroralni očistek (CL/F) pri bolnikih, okuženih s HIV, je na podlagi populacijske farmakokinetične analize približno 1 l/uro.

Terminalni eliminacijski razpolovni čas rilpivirina je približno 45 ur. Po enkratnem peroralnem odmerku 14 C-rilpivirina se je približno 85 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in približno 6,1 % v urinu. V blatu je nespremenjeni rilpivirin predstavljal povprečno 25 % uporabljenega odmerka. V urinu so nespremenjeni rilpivirin ugotovili le v sledih (< 1 % odmerka).

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Ne zdravilo Juluca ne kombinacija dolutegravirja in rilpivirina kot posameznih učinkovin pri otrocih nista raziskana. Zaradi nezadostnih podatkov ni mogoče dati priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika dolutegravirja pri 10 mladostnikih (starih od 12 do < 18 let, ki tehtajo ≥ 40 kg), ki so bili okuženi s HIV-1 in so predhodno že prejeli protiretrovirusno zdravljenje, je pokazala, da peroralna uporaba 50 mg dolutegravirja enkrat na dan doseže izpostavljenost dolutegravirju, ki je primerljiva izpostavljenosti odraslih med jemanjem 50 mg dolutegravirja peroralno enkrat na dan. Farmakokinetiko so ocenili pri 11 otrocih, starih od 6 do 12 let. Ugotovili so, da sta odmerka 25 mg enkrat na dan pri bolnikih s telesno maso vsaj 20 kg ter 35 mg enkrat na dan pri bolnikih s telesno maso vsaj 30 kg povzročila izpostavljenost dolutegravirju, ki je bila podobna kot pri odraslih.

Pri 36 s HIV-1 okuženih, predhodno še nezdravljenih mladostnikih (starih od 12 do < 18 let), ki so prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan, je bila farmakokinetika rilpivirina primerljiva kot pri odraslih, okuženih s HIV-1, ki predhodno še niso bili zdravljeni in so prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan. V študiji C213 telesna masa pri pediatričnih preiskovancih (od 33 do 93 kg) ni vplivala na farmakokinetiko rilpivirina; to je podobno, kot so opazili pri odraslih.

Starejše osebe

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov s HIV-1 okuženih odraslih ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti na izpostavljenost dolutegravirju ali rilpivirinu. Farmakokinetičnih podatkov pri preiskovancih, starih > 65 let, je zelo malo.

Okvara ledvic

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja dolutegravirja. Študijo farmakokinetike dolutegravirja so izvedli pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) in pri ujemajočih se zdravih kontrolnih osebah. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost dolutegravirju za približno 40 % manjša. Mehanizem tega zmanjšanja ni pojasnjen. Farmakokinetike rilpivirina niso proučevali pri bolnikih z insuficienco ledvic.

Ledvično izločanje rilpivirina je zanemarljivo. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je treba dolutegravir/rilpivirin uporabljati previdno, kajti koncentracija rilpivirina v plazmi se lahko poveča zaradi spremenjene absorpcije, porazdelitve in/ali presnove zdravila zaradi motenega delovanja ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic se sme dolutegravir/rilpivirin v kombinaciji z močnim zaviralcem CYP3A uporabiti le, če je korist večja od tveganja. Kombinacija dolutegravir/rilpivirin ni raziskana pri bolnikih na dializi. Ker sta dolutegravir in rilpivirin v veliki meri vezana na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi ju bilo mogoče v pomembnem obsegu odstraniti s hemodializo ali s peritonealno dializo (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Dolutegravir in rilpivirin se oba primarno presnovljata in odstranita v jetrih. Enkratni odmerek 50 mg dolutegravirja so uporabili pri 8 preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) in pri 8 ujemajočih se zdravih odraslih kontrolnih preiskovancih. Celotna koncentracija dolutegravirja v plazmi je bila sicer podobna, vendar so pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preiskovanci ugotovili od 1,5- do 2-kratno povečanje izpostavljenosti nevezanemu dolutegravirju.

V študiji, v kateri so primerjali 8 bolnikov z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) z 8 ujemajočimi kontrolnimi osebami ter 8 bolnikov z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) z 8 ujemajočimi kontrolnimi osebami, je bila izpostavljenost rilpivirinu po večkratnih odmerkih pri bolnikih z blago okvaro jeter 47 % večja in pri tistih z zmerno okvaro 5 % večja. Vendar pa ni mogoče izključiti

možnosti, da je izpostavljenost farmakološko aktivnemu nevezanemu rilpivirinu pri bolnikih z zmerno okvaro jeter bistveno povečana.

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A ali B) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba dolutegravir/rilpivirin uporabljati previdno. Vpliva hude okvare jeter (Child-Pugh C) na farmakokinetiko dolutegravirja ali rilpivirina niso raziskali, zato dolutegravirja/rilpivirina pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

Spol

Populacijske farmakokinetične analize študij s posameznima učinkovinama so pokazale, da spol nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko dolutegravirja ali rilpivirina.

Rasa

Ne za dolutegravir ne za rilpivirin niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik glede na raso.

Sočasna okužba s hepatitisom B ali C

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sočasna okužba z virusom hepatitisa C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju ali rilpivirinu. V študije dvojne kombinacije dolutegravirja in rilpivirina niso bili vključeni bolniki, sočasno okuženi s hepatitisom B ali C, ki so potrebovali zdravljenje HCV.

Nosečnost in obdobje po porodu

Farmakokinetičnih podatkov o kombinaciji dolutegravirja in rilpivirina med nosečnostjo ni. Na podlagi omejenih podatkov, zbranih pri majhnem številu žensk v študiji IMPAACT P1026, ki so v 2. trimesečju nosečnosti prejemale 50 mg dolutegravirja enkrat na dan, so bile povprečne intraindividualne vrednosti C_{max} , AUC_{24h} oziroma C_{24h} celokupnega dolutegravirja za 26 %, 37 % oziroma 51 % nižje kot po porodu; v 3. trimesečju nosečnosti so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} oziroma C_{24h} za 25 %, 29 % oziroma 34 % nižje kot po porodu (glejte poglavje 4.6).

Med uporabo 25 mg rilpivirina enkrat na dan so bile povprečne intraindividualne vrednosti C_{max} , AUC_{24h} oziroma C_{min} celokupnega rilpivirina v drugem trimesečju nosečnosti 21 %, 29 % oziroma 35 % manjše, v tretjem trimesečju pa 20 %, 31 % oziroma 42 % manjše kot v obdobju po porodu (glejte poglavje 4.6).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za dolutegravir in rilpivirin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Čeprav dolutegravir v dolgotrajnih študijah na živalih ni bil kancerogen, je rilpivirin povzročil povečanje hepatocelularnih novotvorb pri miših, ki so lahko specifične za vrsto.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

V študijah toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih je bilo dokazano, da dolutegravir prehaja skozi placento.

Dolutegravir ni vplival na plodnost samcev ali samic pri podganah pri 33-krat večji izpostavljenosti, kot je izpostavljenost AUC pri 50 mg kliničnem odmerku za ljudi.

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih podganah ni povzročila toksičnih učinkov pri samicah materah, toksičnih učinkov na razvoj ali teratogenih učinkov (38-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo 50 mg na podlagi AUC).

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih kunkah ni povzročila toksičnih učinkov na razvoj ali teratogenih učinkov (0,56-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku med uporabo 50 mg na podlagi AUC).

Rilpivirin v študijah na podganah in kuncih ni pokazal teratogenosti in ne pomembnih embrio- ali fetotoksičnih učinkov ali učinkov na sposobnost razmnoževanja pri izpostavljenostih, ki so 15- oziroma 70-krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku 25 mg enkrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon K29/32
natrijev karboksimetilškrob
natrijev stearilfumarat
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
povidon K30
polisorbat 20
silicificirana mikrokristalna celuloza

Obloga tablete

polivinilalkohol (delno hidroliziran)
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto. Ne odstranite sušilnega sredstva.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz HDPE (polietilena visoke gostote), zaprte s polipropilensko zaporko, varno za otroke, in polietilenom prevlečenim indukcijsko varjenim tesnilom. Eno pakiranje vsebuje eno plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in sušilnim sredstvom.

Skupna pakiranja z 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženimi tabletami. Vsako pakiranje s 30 filmsko obloženimi tabletami vsebuje sušilno sredstvo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. maj 2018
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SAMO POSAMIČNA PAKIRANJA)****1. IME ZDRAVILA**

Juluca 50 mg/25 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja v obliki natrijeve soli in 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.
Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1282/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

juluca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SAMO SKUPNA PAKIRANJA – Z »BLUE BOX«)****1. IME ZDRAVILA**

Juluca 50 mg/25 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja v obliki natrijeve soli in 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.
Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1282/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

juluca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA (BREZ »BLUE BOX« – SESTAVNI DEL SKUPNEGA PAKIRANJA)****1. IME ZDRAVILA**

Juluca 50 mg/25 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja v obliki natrijeve soli in 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet. Sestavni del skupnega pakiranja, ki se ne prodaja ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.
Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1282/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

juluca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Juluca 50 mg/25 mg filmsko obložene tablete
dolutegravir/rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja v obliki natrijeve soli in 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Juluca 50 mg/25 mg filmsko obložene tablete dolutegravir/rilpivirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Juluca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Juluca
3. Kako jemati zdravilo Juluca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Juluca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Juluca in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Juluca vsebuje dve učinkovini (dolutegravir in rilpivirin) in je namenjeno za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Dolutegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih imenujemo *zaviralci integraze (INI)*, rilpivirin pa spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih imenujemo *nenuklozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)*.

Zdravilo Juluca se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih, starih 18 let ali več, ki jemljejo druga protiretrovirusna zdravila in pri katerih je okužba z virusom HIV-1 pod nadzorom vsaj 6 mesecev. Zdravilo Juluca lahko nadomesti protiretrovirusna zdravila, ki jih trenutno uporabljate.

Zdravilo Juluca vzdržuje število virusov HIV v telesu na nizki ravni. Tako pomaga ohraniti število celic CD4 v krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so pomembne za premagovanje okužb v telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Juluca

Ne jemljite zdravila Juluca:

- če ste alergični na dolutegravir ali rilpivirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Ne jemljite zdravila Juluca, če jemljete katero od spodaj naštetih zdravil, ker lahko ta zdravila vplivajo na delovanje zdravila Juluca:

- fampridin (znan tudi kot dalfampridin; uporablja se za zdravljenje multiple skleroze),
- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila za zdravljenje epilepsije in za preprečevanje napadov krčev),
- rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, na primer tuberkuloze),
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (zdravila za preprečevanje in zdravljenje želodčnih razjed, zgage in refluksa želodčne kisline),
- deksametazon (kortikosteroid, ki se uporablja pri številnih boleznih, na primer pri vnetnih boleznih in alergijskih reakcijah), če ga zaužijete ali prejmete v injekcijah, razen v primeru zdravljenja z enim samim odmerkom,

- izdelke, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (izdelki rastlinskega izvora ki se uporabljajo pri depresiji).

Če jemljete katero koli od zgoraj naštetih zdravil, se z zdravnikom posvetujte o alternativah.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

Zdravilo Juluca vsebuje dolutegravir. Dolutegravir lahko povzroči resno alergijsko reakcijo, znano kot preobčutljivostna reakcija. Poznati morate pomembne znake in simptome, na katere morate biti pozorni, medtem ko jemljete zdravilo Juluca.

→ **Preberite informacije** pod naslovom "Alergijske reakcije" v poglavju 4 tega navodila.

Težave z jetri, vključno s hepatitisom B in/ali C

Zdravniku morate povedati, če imate ali ste kdaj imeli **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B in/ali C. Zdravnik bo morda ocenil, kako huda je bolezen jeter, preden se bo odločil, ali lahko jemljete to zdravilo.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekaterim osebam, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, se pojavijo druge zdravstvene težave, ki so lahko resne. Med njimi so:

- simptomi okužb in vnetij,
- bolečine v sklepih, okorelost in težave s kostmi.

Poznati morate pomembne znake in simptome, na katere morate biti pozorni, medtem ko jemljete zdravilo Juluca.

→ **Preberite informacije** pod naslovom "**Drugi možni neželeni učinki**" v poglavju 4 tega navodila.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, ker pri teh bolnikih ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Juluca

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Juluca ne smete jemati z nekaterimi drugimi zdravili (glejte "Ne jemljite zdravila Juluca", zgoraj v poglavju 2).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Juluca ali povečajo verjetnost, da se vam pojavijo neželeni učinki. Tudi zdravilo Juluca lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil.

Zdravnika morate obvestiti, če jemljete katero od *spodaj naštetih zdravil*:

- metformin, za zdravljenje **sladkorne bolezni**,
- zdravila, ki lahko povzročijo smrtno nevarno motnjo srčnega ritma (*Torsade de Pointes*). To motnjo lahko povzročijo številna različna zdravila; če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom,
- zdravila, imenovana **antacidi**, za zdravljenje **težav z želodcem in zgage**. **Ne jemljite antacida manj kot 6 ur preden vzamete zdravilo Juluca in še vsaj 4 ure po tem, ko vzamete to zdravilo** (glejte tudi poglavje 3, "Kako jemati zdravilo Juluca"),
- **dodatke kalcija, dodatke železa ali multivitaminske pripravke** je treba vzeti sočasno z zdravilom Juluca in z obrokom. Če teh dodatkov ne morete vzeti sočasno z zdravilom Juluca, **ne jemljite dodatkov kalcija, dodatkov železa ali multivitaminskih pripravkov manj kot 6 ur preden vzamete zdravilo Juluca in še vsaj 4 ure po tem, ko ste vzeli to zdravilo** (glejte tudi poglavje 3, "Kako jemati zdravilo Juluca"),

- zdravila, imenovana **antagonisti receptorjev H₂** (na primer cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin), za zdravljenje **razjed v želodcu** ali **črevesju** ali za **ublažitev zgage zaradi refluksa kisline**. **Teh zdravil ne jemljite** manj kot 12 ur preden vzamete zdravilo Juluca in vsaj še 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo Juluca (glejte tudi poglavje 3, "Kako jemati zdravilo Juluca"),
- katera koli zdravila za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**,
- rifabutin za zdravljenje tuberkuloze (TB) in drugih **bakterijskih okužb**. Če jemljete rifabutin, vam bo zdravnik za zdravljenje okužbe z virusom HIV morda predpisal dodaten odmerek rilpivirina (glejte poglavje 3, "Kako jemati zdravilo Juluca"),
- kombinacijo artemeter/lumefantrin, ki se uporablja za preprečevanje **malariae**,
- klaritromicin in eritromicin za zdravljenje **bakterijskih okužb**,
- metadon, ki se uporablja za zdravljenje odvisnosti od opioidov,
- dabigatran eteksilat, ki se uporablja za zdravljenje ali preprečevanje **krvnih strdkov**.

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **morate o tem obvestiti zdravnika ali farmacevta**. Zdravnik bo presodil, ali potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

→ **Uporaba zdravila Juluca ni priporočljiva. Posvetujte se z zdravnikom.**

Če ste zanosili ali načrtujete zanositev, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo ponovno ocenil vaše zdravljenje. Ne prenehajte jemati zdravila Juluca brez posvetovanja z zdravnikom, ker to lahko škoduje vam in vašemu nerojenemu otroku.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Majhna količina dolutegravirja, sestavine zdravila Juluca, lahko prehaja v materino mleko. Ni znano, ali lahko tudi druga sestavina zdravila, rilpivirin, prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Juluca lahko povzroči omotico, utrujenost ali zaspanost in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo pozornost.

→ Ne upravljajte vozil ali strojev, če niste prepričani, da zdravilo na vas ne vpliva tako.

Zdravilo Juluca vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Juluca

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek zdravila Juluca je **ena tableta enkrat na dan**. Zdravilo Juluca **je treba vzeti skupaj z obrokom**. Jemanje s hrano je pomembno, da zdravilo v telesu doseže ustrezno raven. Z beljakovinami bogat prehranski napitek ni nadomestilo za obrok.
- Tablete ne grizite, ne drobite in ne lomite, da zagotovite celoten odmerek.

Rifabutin

Rifabutin, zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, lahko zmanjša količino zdravila Juluca v telesu in zmanjša njegovo učinkovitost.

Če jemljete rifabutin, vam bo zdravnik morda moral predpisati dodaten odmerek rilpivirina. Tableto rilpivirina vzemite hkrati z zdravilom Juluca.

→ Posvetujte se z zdravnikom o dodatnih navodilih glede jemanja rifabutina skupaj z zdravilom Juluca.

Antacidi

Antacidi, ki se uporabljajo za zdravljenje težav z želodcem in zgage, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Juluca v telo in zmanjšajo njegovo učinkovitost.

Ne jemljite antacida vsaj 6 ur preden vzamete zdravilo Juluca in še vsaj 4 ure po tem, ko vzamete to zdravilo.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju zdravil za zmanjševanje kisline skupaj z zdravilom Juluca.

Dodatki kalcija, dodatki železa ali multivitaminski pripravki

Dodatki kalcija, dodatki železa ali multivitaminski pripravki lahko preprečijo absorpcijo zdravila Juluca v telo in zmanjšajo njegovo učinkovitost.

Dodatke kalcija, dodatke železa ali multivitaminske pripravke je treba jemati hkrati z zdravilom Juluca.

Zdravilo Juluca je treba vzeti skupaj z obrokom.

Če teh dodatkov ne morete vzeti hkrati z zdravilom Juluca, ne jemljite dodatkov kalcija, dodatkov železa ali multivitaminskih pripravkov vsaj 6 ur preden vzamete zdravilo Juluca ali še vsaj 4 ure po tem, ko vzamete to zdravilo.

→ Z zdravnikom se posvetujte o dodatnih navodilih glede jemanja dodatkov kalcija, dodatkov železa ali multivitaminskih pripravkov skupaj z zdravilom Juluca.

Antagonisti receptorjev H₂ (na primer cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin)

Antagonisti receptorjev H₂ lahko preprečijo absorpcijo zdravila Juluca v telo in zmanjšajo njegovo učinkovitost.

Teh zdravil ne jemljite vsaj 12 ur preden vzamete zdravilo Juluca ali še vsaj 4 ure po tem, ko vzamete zdravilo Juluca.

→ Z zdravnikom se posvetujte o dodatnih navodilih glede jemanja teh zdravil skupaj z zdravilom Juluca.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Juluca, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Juluca, **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Če je mogoče, mu pokažite škatlo zdravila Juluca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Juluca

Če to opazite v 12 urah po tem, ko po navadi vzamete zdravilo Juluca, vzemite tableto čim prej. Tableto zdravila Juluca je treba vzeti z obrokom. Potem vzemite naslednji odmerek kot po navadi. Če pa to, da ste pozabili vzeti zdravilo Juluca, ugotovite pozneje kot v 12 urah, preskočite tisti odmerek zdravila in vzemite naslednji odmerek kot po navadi.

→ **Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate prej kot 4 ure po zaužitju zdravila Juluca, vzemite še eno tableto s hrano. Če bruhate pozneje kot 4 ure po zaužitju zdravila Juluca, vam ni treba vzeti dodatne tablete. Naslednjo tableto vzemite redno po urniku.

Ne prenehajte jemati zdravila Juluca, ne da bi se posvetovali z zdravnikom

To zdravilo jemljite, kolikor dolgo vam svetuje zdravnik. Ne prenehajte ga jemati, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih, **zato je zelo pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o vseh spremembah vašega zdravstvenega stanja.**

Alergijske reakcije

Zdravilo Juluca vsebuje dolutegravir. Dolutegravir lahko povzroči resno alergijsko reakcijo, znano kot *preobčutljivostna reakcija*. To je občasna reakcija (pojavlja se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo dolutegravir. Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- izpuščaj na koži,
- zvišana telesna temperatura (*vročina*),
- pomanjkanje energije (*utrujenost*),
- oteklost, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroči težave pri dihanju,
- bolečina v mišicah ali sklepih.

→ **Takoj pojdite k zdravniku.** Zdravnik se bo morda odločil za izvedbo preiskav za preverjanje jeter, ledvic ali krvi, ali vam naročil, da prenehate jemati zdravilo Juluca.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**:

- glavobol,
- omotica,
- driska,
- slabost (*navzea*),
- nespečnost (*insomnia*).

Zelo pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi, so:

- zvišanje ravni jetrnih encimov (aminotransferaz),
- zvišanje holesterola,
- zvišanje pankreatične amilaze (prebavnega encima).

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 bolnikov**:

- izguba apetita,
- izpuščaj,
- srbenje (*pruritus*),
- bruhanje,
- bolečine v trebuhu (*abdominalne*) ali nelagodje v želodcu,
- povečanje telesne mase,
- vetrovi (flatulenca),
- občutek zaspanosti,
- motnje spanja,
- nenormalne sanje,
- pomanjkanje energije (*utrujenost*),
- depresija (občutek globoke žalosti in ničvrednosti),
- depresivno razpoloženje,
- tesnoba (anksioznost),
- suha usta.

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi, so:

- zvišanje ravni encima, ki nastaja v mišicah (kreatin-fosfokinaza),
- zmanjšano število trombocitov, ki sodelujejo pri strjevanju krvi,
- majhno število belih krvnih celic,
- znižanje hemoglobina,
- zvišanje trigliceridov (vrsta maščob),
- zvišanje lipaze (encim, ki je vključen v razgradnjo maščob),
- zvišanje bilirubina (preiskave delovanja jeter) v krvi.

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 100 bolnikov**:

- alergijska (*preobčutljivostna*) reakcija (glejte "Alergijske reakcije" zgoraj v tem poglavju),
- vnetje jeter (*hepatitis*),
- samomorilne misli in vedenje (zlasti pri bolnikih, ki so že imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem),
- panični napad,
- bolečine v sklepih,
- bolečine v mišicah.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 do 1000 bolnikov**:

- odpoved jeter (med znaki so lahko porumenelost kože in očesnih beločnic ali neobičajno temen urin)
- samomor (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem).

→ **Takoj obvestite svojega zdravnika**, če imate kakršne koli težave z duševnim zdravjem (glejte tudi druge težave z duševnim zdravjem zgoraj).

Neznana pogostnost

Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica, potenje (*sindrom imunske reaktivacije*).
- stanje, kjer rdeče krvne celice ne nastajajo pravilno (*sideroblastična anemija*).

Drugi možni neželeni učinki

Bolnikom, ki prejemajo kombinirano zdravljenje okužbe z virusom HIV, se lahko pojavijo še drugi neželeni učinki.

Simptomi okužbe in vnetja

Bolniki z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS) imajo oslabljen imunski sistem in večjo verjetnost za razvoj resnih okužb (*oportunistične okužbe*). Pojavijo se lahko simptomi okužbe zaradi starih, prikritih okužb, ki se lahko znova pojavijo, ko se telo spopade z njimi. Med simptomi so po navadi **zvišana telesna temperatura** in še kaj od naslednjega:

- glavobol,
- bolečine v želodcu,
- težko dihanje.

V redkih primerih se lahko zgodi, da okrepljeni imunski sistem napade zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*). Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko razvijejo veliko mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Med simptomi so lahko:

- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca) ali tresenje (tremor),
- hiperaktivnost (povečan nemir in prekomerno gibanje),
- šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu.

Če se vam pojavijo kakšni simptomi okužbe, ali če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov:

→ **Nemudoma obvestite zdravnika**. Ne jemljite drugih zdravil proti okužbi, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Bolečine v sklepih, okorelost in težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje okužbe z virusom HIV, se lahko razvije stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tem stanju deli kostnega tkiva odmrejo zaradi zmanjšane oskrbe kosti s krvjo. Verjetnost za pojav tega stanja je lahko večja pri osebah:

- ki že dolgo časa prejema kombinirano zdravljenje,
- ki jemljejo tudi protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,
- ki pijejo alkohol,
- ki imajo zelo oslabil imunski sistem,
- ki imajo preveliko telesno maso.

Med znaki osteonekroze so:

- okorelost sklepov,
- bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu ali rami),
- težave s premikanjem.

Če opazite katerega od teh simptomov:

→ **Obvestite zdravnika.**

Učinki na telesno maso, koncentracijo lipidov in glukoze v krvi

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, včasih pa tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Juluca

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne odstranjujte sušilnega sredstva.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Juluca

- Učinkovini sta dolutegravir in rilpivirin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja v obliki natrijeve soli in 25 mg rilpivirina v obliki rilpivirinijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, povidon (K29/32), natrijev karboksimetilškrob, natrijev stearilfumarat, laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmeloizat, povidon (K30), polisorbat 20, silicificirana mikrokristalna celuloza, delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).
Glejte 'Ne jemljite zdravila Juluca' in 'Zdravilo Juluca vsebuje laktozo' v poglavju 2.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Izgled zdravila Juluca in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete zdravila Juluca so rožnate, ovalne in bikonveksne tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "SV J3T".

Filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah, zaprtih z zaporko, varno za otroke.

Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in sušilno sredstvo za zmanjšanje vlage. Potem, ko plastenko odprete, pustite sušilno sredstvo v njej in ga ne odstranjajte.

Na voljo so tudi skupna pakiranja z 90 filmsko obloženimi tabletami (3 pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

Österreich

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

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.