

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει dolutegravir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg dolutegravir και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 52 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία, διαστάσεων περίπου 14 x 7 mm, με χαραγμένο το «SV J3T» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Juluca ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες οι οποίοι είναι ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) υπό σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα επί έξι μήνες τουλάχιστον, χωρίς ιστορικό ιολογικής αποτυχίας και χωρίς γνωστή ή πιθανολογούμενη αντοχή σε οποιοδήποτε μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης ή αναστολέα ιντεγκράσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Juluca θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Juluca είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως. Το Juluca πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Διατίθενται χωριστά σκευάσματα dolutegravir ή ριλπιβιρίνης σε περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται η διακοπή ή προσαρμογή της δόσης μίας εκ των δραστικών ουσιών (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ιατρός θα πρέπει να ανατρέχει στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Παραληφθείσες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του Juluca, θα πρέπει να λάβει το Juluca μαζί με ένα γεύμα το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη δόση δεν είναι προγραμματισμένο να ληφθεί εντός 12 ωρών. Εάν η επόμενη δόση είναι προγραμματισμένο να ληφθεί εντός 12 ωρών, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη του Juluca, θα πρέπει να ληφθεί ένα άλλο δισκίο Juluca μαζί με ένα γεύμα. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Juluca, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση Juluca έως την επόμενη τακτική προγραμματισμένη δόση.

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του Juluca σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι για τους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται διαφορετική δόση από εκείνη που χρησιμοποιείται για νεαρότερους ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, ο συνδυασμός του Juluca με ισχυρό αναστολέα του CYP3A θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, αν και σε αυτόν τον πληθυσμό δεν αναμένονται διαφορές στη φαρμακοκινητική (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A ή B κατά Child-Pugh). Το Juluca θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν διατίθενται δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh), ως εκ τούτου το Juluca δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Juluca σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Juluca κατά την κύηση δεν έχουν τεκμηριωθεί ακόμη. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του dolutegravir κατά την κύηση. Έχουν παρατηρηθεί χαμηλότερες εκθέσεις στο dolutegravir και τη ριλπιβιρίνη κατά την κύηση. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη ρύθμιση των δόσεων του Juluca. Επομένως η χρήση του Juluca κατά την κύηση δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.6, 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Χρήση από στόματος

Το Juluca πρέπει να λαμβάνεται από στόματος, μία φορά την ημέρα **μαζί με ένα γεύμα** (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και να μην μασιέται ή θρυμματίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με τα εξής φαρμακευτικά προϊόντα:

- δοφετιλίδη
- καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραβεπραζόλη

- συστηματικώς χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη, εκτός από τη θεραπεία με εφάπαξ δόση
- υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum*). St John's wort (βαλσαμόχορτο ή σπαθόχορτο)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μετάδοση του HIV

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία υπολειπόμενου κινδύνου. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με το dolutegravir οι οποίες χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, γενικά συμπτώματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων. Το Juluca θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβάνονται, ενδεικτικά χωρίς να είναι αποκλειστικά σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πυρετός, αίσθημα γενικής κακουχίας, κόπωση, μυϊκό άλγος ή αρθραλγία, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Η κλινική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με Juluca μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Σε υπερθεραπευτικές δόσεις (75 και 300 mg άπαξ ημερησίως), η ριλπιβιρίνη έχει συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Η ριλπιβιρίνη στη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως δεν συσχετίζεται με κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc. Το Juluca θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι ενέχουν κίνδυνο για Torsade de Pointes.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Juluca δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθεί να υπάρχει το ενδεχόμενο να αναπτύξουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Οστεονέκρωση

Παρότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, τα διφωσφονικά, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε CART. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να ζητούν τη συμβουλή ιατρού εάν εμφανίσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή C

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για ασθενείς με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Οι ιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV για τη διαχείριση των ασθενών με συν-λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα C. Παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα αυξήσεων στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις (Βαθμού 1) σε ασθενείς που λάμβαναν dolutegravir και ριλπιβιρίνη και είχαν

συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα C, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς συν-λοίμωξη. Συνιστάται η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα B και/ή C.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το Juluca δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του HIV (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Juluca δεν πρέπει να συγχωρηγείται με ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂. Συνιστάται αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα να χορηγούνται 12 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Juluca (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Juluca δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αντιόξινα. Συνιστάται αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα να χορηγούνται 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Juluca (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες θα πρέπει να συγχωρηγούνται με το Juluca, μαζί με ένα γεύμα. Αν τα συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες δεν είναι δυνατό να ληφθούν ταυτόχρονα με το Juluca, συνιστάται αυτά τα συμπληρώματα να χορηγούνται 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη του Juluca (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το dolutegravir αύξησε τις συγκεντρώσεις της μεθορμίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μεθορμίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχωρήγησης του Juluca με μεθορμίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλέπε παράγραφο 4.5). Η μεθορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς και, επομένως, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία όταν συγχωρηγείται με Juluca. Αυτός ο συνδυασμός ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] σταδίου 3a, 45–59 mL/min) και συνιστάται προσεκτική προσέγγιση. Συνιστάται θερμά να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μεθορμίνης.

Το Juluca δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει dolutegravir ή ριλπιβιρίνη, εκτός από την περίπτωση συγχωρήγησης με ριφαμπουτίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Juluca κατά την κύηση δεν έχουν τεκμηριωθεί ακόμη. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του dolutegravir κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις στο dolutegravir ή στη ριλπιβιρίνη όταν ελήφθησαν άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με βασικό σχήμα κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε μελέτες φάσης 3, η χαμηλότερη έκθεση στη ριλπιβιρίνη, παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε κατά την κύηση, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη ρύθμιση των δόσεων του Juluca. Επομένως, η χρήση του Juluca κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.6, 5.1 και 5.2).

Σύνδρομο αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά θεραπεία όταν απαιτείται. Επίσης έχει αναφερθεί ότι εμφανίζονται αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves) στο πλαίσιο ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Έκδοχα

Το Juluca περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Juluca ενδείκνυται για χρήση ως ολοκληρωμένο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV-1 και δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του HIV. Ως εκ τούτου, δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Το Juluca περιέχει dolutegravir και ριλπιβιρίνη, ως εκ τούτου οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις οι οποίες έχουν διαπιστωθεί με αυτές τις δραστικές ουσίες αφορούν και το Juluca. Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενηλίκους.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική του dolutegravir και της ριλπιβιρίνης

Το dolutegravir αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από τη γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση διφωσφορικής ουριδίνης (UGT)1A1. Το dolutegravir αποτελεί επίσης υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P)-gp και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν αυτά τα ένζυμα ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση του dolutegravir στο πλάσμα, ελαττώνοντας τη θεραπευτική του δράση (βλέπε Πίνακα 1). Η συγχορήγηση του Juluca με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του dolutegravir στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 1).

Η απορρόφηση του dolutegravir μειώνεται από ορισμένα αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε Πίνακα 1).

Η ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A μπορεί, επομένως, να επηρεάσουν την κάθαρση της ριλπιβιρίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση του Juluca με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, η οποία θα μπορούσε να ελαττώσει τη θεραπευτική δράση του Juluca (βλέπε Πίνακα 1). Η συγχορήγηση του Juluca με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 1).

Η συγχορήγηση του Juluca με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να ελαττώσει τη θεραπευτική δράση του Juluca.

Επίδραση του dolutegravir και της ριλπιβιρίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Βάσει *in vivo* και/ή *in vitro* δεδομένων, το dolutegravir δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα κύριων ενζύμων ή μεταφορέων όπως τα CYP3A4, CYP2C9 και P-gp (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.2).

In vitro, το dolutegravir ανέστειλε το νεφρικό μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) και το μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1). *In vivo*, παρατηρήθηκε μείωση 10-14% της κάθαρσης της κρεατινίνης (το εκκριτικό κλάσμα εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω των OCT2 και MATE-1) σε ασθενείς. *In vivo*, το dolutegravir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 ή το MATE-1 (π.χ., δοφετιλίδη, μετοφορμίνη) (βλέπε Πίνακα 1 και παραγράφους 4.3 και 4.4).

In vitro, το dolutegravir ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς πρόσληψης OAT (μεταφορέας οργανικών ανιόντων) 1 και OAT3. Με βάση την έλλειψη επίδρασης στην *in vivo* φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης, υποστρώματος του OAT, δεν είναι πιθανή η *in vivo* αναστολή του OAT1. Η αναστολή του OAT3 δεν έχει

μελετηθεί *in vivo*. Το dolutegravir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OAT3.

Η δόση ριλπιβιρίνης 25 mg άπαξ ημερησίως δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από ένζυμα του CYP.

Η ριλπιβιρίνη αναστέλλει την P-gp *in vitro* (η IC₅₀ είναι 9,2 μM). Σε μια κλινική μελέτη, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς το ενδεχόμενο ότι η ριλπιβιρίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gp τα οποία είναι πιο ευαίσθητα στην αναστολή της εντερικής P-gp, π.χ., η ετεξιλική δαβιγατράνη.

Η ριλπιβιρίνη είναι *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα MATE-2K με IC₅₀ < 2,7 nM. Οι κλινικές συνέπειες αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Επιλεγμένες τεκμηριωμένες και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του dolutegravir, της ριλπιβιρίνης και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1.

(η αύξηση υποδεικνύεται με το «↑», η ελάττωση υποδεικνύεται με το «↓», η απουσία μεταβολής υποδεικνύεται με το «↔»), η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου δηλώνεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση δηλώνεται ως «C_{max}» και η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δηλώνεται ως «C_t»).

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συχορήγηση
Αντι-υκές δραστικές ουσίες		
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ Ριλπιβιρίνη ^{1,2}	Τενοφοβίρη ↔ Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Τενοφοβίρη AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη/ Ριλπιβιρίνη ¹	Ριλπιβιρίνη ↔	
Λαμβουδίνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Λαμβουδίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Εντεκαβίρη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Εντεκαβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Μποσεπρεβίρη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μποσεπρεβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Μποσεπρεβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου). Ριλπιβιρίνη ↑ (Δεν έχει μελετηθεί, αναστολή των ενζύμων CYP3A).	
Daclatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Daclatasvir/ Ριλπιβιρίνη	Daclatasvir ↔ Ριλπιβιρίνη ↔	
Σιμεπρεβίρη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σιμεπρεβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Σιμεπρεβίρη ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
Σοφοσμπουβίρη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοφοσμπουβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Σοφοσμπουβίρη ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔	

	AUC ↔ C _{max} ↔	
Λεντιπασβίρη/ Σοφοσμπουβίρη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Λεντιπασβίρη/ Σοφοσμπουβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↓ 5% C _{min} ↓ 7% C _{max} ↓ 3% Λεντιπασβίρη ↔ AUC ↑ 2% C _{min} ↑ 2% C _{max} ↑ 1% Σοφοσμπουβίρη ↔ AUC ↑ 5% C _{max} ↓ 4% Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ AUC ↑ 8% C _{min} ↑ 10% C _{max} ↑ 8%	
Σοφοσμπουβίρη/ Βελπατασβίρη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοφοσμπουβίρη/ Βελπατασβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Σοφοσμπουβίρη ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Βελπατασβίρη ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ριμπαβιρίνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ριμπαβιρίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Άλλες δραστικές ουσίες		
<i>Αντιαρρυθμικά</i>		
Δοφετιλίδη/ Dolutegravir	Δοφετιλίδη ↑ Δεν έχει μελετηθεί. Πιθανή αύξηση μέσω αναστολής του μεταφορέα OCT2.	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του dolutegravir με δοφετιλίδη λόγω της πιθανής απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας που προκαλείται από τις

		υψηλές συγκεντρώσεις δοφετιλίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).
Διγοξίνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Διγοξίνη/ Ριλπιβιρίνη ¹	Ριλπιβιρίνη ↔ Διγοξίνη AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Αντιεπιληπτικοί παράγοντες</i>		
Καρβαμαζεπίνη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Οι μεταβολικοί επαγωγείς μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις dolutegravir/ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Η συγχορήγηση του Juluca με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
Καρβαμαζεπίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).	
Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη.	Οι μεταβολικοί επαγωγείς μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις dolutegravir/ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Η συγχορήγηση του Juluca με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).	
<i>Αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών</i>		
Κετοконаζόλη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Κετοконаζόλη/ Ριλπιβιρίνη ^{1,2}	Ριλπιβιρίνη AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (αναστολή των ενζύμων του CYP3A)	
	Κετοконаζόλη	

	<p>AUC ↓ 24% C_{min} ↓ 66% C_{max} ↔ (επαγωγή του CYP3A λόγω της υψηλής δόσης ριλπιβιρίνης στη μελέτη)</p>	
<p>Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη/ Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p>	<p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.</p>
<p>Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ριλπιβιρίνη ↑ Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (αναστολή των ενζύμων του CYP3A)</p>	
<p><i>Φυτικά προϊόντα</i></p>		
<p>Υπερικόν το διάτρητον/ Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη.</p>	<p>Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με υπερικόν το διάτρητον αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Υπερικόν το διάτρητον/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).</p>	
<p><i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i></p>		
<p>Ομεπραζόλη Λανσοπραζόλη Ραβεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη/ Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p>	<p>Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Ομεπραζόλη/ Ριλπιβιρίνη^{1,2}</p>	<p>Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 40% C_{min} ↓ 33% C_{max} ↓ 40% (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)</p>	

<p>Λανσοπραζόλη Ραβεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ομεπραζόλη AUC ↓ 14% C_{min} NA C_{max} ↓ 14%</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)</p>	
<p><i>Ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων</i></p>		
<p>Φαμοτιδίνη Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη/ Dolutegravir</p> <p>Φαμοτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη^{1,2} 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 12 ώρες πριν από τη ριλπιβιρίνη</p> <p>Φαμοτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη^{1,2} 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 2 ώρες πριν από τη ριλπιβιρίνη</p> <p>Φαμοτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη^{1,2} 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 4 ώρες μετά από τη ριλπιβιρίνη</p> <p>Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21%</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)</p>	<p>Ο συνδυασμός του Juluca με ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ που μπορούν να χορηγηθούν μία φορά την ημέρα.</p> <p>Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Juluca (τουλάχιστον 4 ώρες μετά ή 12 ώρες πριν)</p>
<p><i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i></p>		
<p>Αντιόξινα (π.χ., υδροχλωρικό αλουμίνιο μαγνήσιο και/ή</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72%</p>	<p>Ο συνδυασμός του Juluca με αντιόξινα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Τα αντιόξινα θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη</p>

ανθρακικό ασβέστιο)/ Dolutegravir ¹	C ₂₄ ↓ 74% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Juluca (τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά).
Αντιόξινα (π.χ., υδροχλωρικό αλουμίνιο μαγνήσιο και/ή ανθρακικό ασβέστιο)/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)	
Συμπληρώματα ασβεστίου/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	Ο συνδυασμός του Juluca με συμπληρώματα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες θα πρέπει να συγχορηγούνται με το Juluca, μαζί με ένα γεύμα.
Συμπληρώματα σιδήρου/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	Αν τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες δεν είναι δυνατό να ληφθούν ταυτόχρονα με το Juluca, αυτά τα συμπληρώματα θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Juluca (τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά).
Πολυβιταμίνη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Πρεδνιζόνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Δεξαμεθαζόνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με συστηματική δεξαμεθαζόνη αντενδείκνυται (εκτός από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης) βλέπε παράγραφο 4.3. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.
Δεξαμεθαζόνη/ Ριλπιβιρίνη (συστηματική χορήγηση, εκτός από τη χρήση εφάπαξ δόσης)	Ριλπιβιρίνη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένονται δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
<i>Αντιδιαβητικοί παράγοντες</i>		
Μετφορμίνη/ Dolutegravir ¹	Μετφορμίνη ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχορήγησης του Juluca με μετφορμίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε

Μεθορμίνη/ Ριλπιβιρίνη ¹	Μεθορμίνη AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μεθορμίνης όταν συγχορηγείται με dolutegravir, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση της μεθορμίνης (παράγραφος 4.4).
<i>Αντιμυκοβακτηριακοί παράγοντες</i>		
Ριφαμπικίνη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ριφαμπικίνη/ Ριλπιβιρίνη ^{1,2}	Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
	Ριφαμπικίνη AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ 25-δεσακετυλο- ριφαμπικίνη AUC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔	
Ριφαμπουτίνη/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A). Όταν το Juluca συγχορηγείται με ριφαμπουτίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα επιπλέον δισκίο ριλπιβιρίνης 25 mg ημερησίως την ίδια ώρα με το Juluca, καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης της ριφαμπουτίνης (διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ριλπιβιρίνης για αυτή την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Ριφαμπουτίνη/ Ριλπιβιρίνη ¹ 300 mg άπαξη ημερησίως ²	Ριφαμπουτίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25-O-δεσακετυλο- ριφαμπουτίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
300 mg άπαξ ημερησίως (+ ριλπιβιρίνη 25 mg άπαξ ημερησίως)	Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 42% C _{min} ↓ 48% C _{max} ↓ 31%	
300 mg άπαξ ημερησίως	Ριλπιβιρίνη AUC ↑ 16%*	

(+ ριλπιβιρίνη 50 mg άπαξ ημερησίως)	$C_{min} \leftrightarrow^*$ $C_{max} \uparrow 43\%^*$ * σε σύγκριση με τη δόση ριλπιβιρίνης 25 mg άπαξ ημερησίως μόνο (επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
Ριφαπεντίνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Δεν έχει μελετηθεί)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A). Η συγχορήγηση του Juluca με ριφαπεντίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα	
<i>Ανθελονοσιακοί παράγοντες</i>		
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Ο συνδυασμός του Juluca με αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης στη ριλπιβιρίνη (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A)	
Ατοβακόνη/ Προγουανίλη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ατοβακόνη/ Προγουανίλη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί).	
<i>Μακρολιδικά αντιβιοτικά</i>		
Κλαριθρομυκίνη/ Ερυθρομυκίνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Όποτε είναι δυνατό, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, π.χ., αζιθρομυκίνη.
Κλαριθρομυκίνη/ Ερυθρομυκίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↑ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένεται αύξηση της έκθεσης στη ριλπιβιρίνη (αναστολή των ενζύμων του CYP3A)	
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (ΕΕ) ¹ και Νορελγεστρομίνη (NGMN) ¹ / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% $C_{max} \downarrow 1\%$	Το dolutegravir ή η ριλπιβιρίνη δεν μετέβαλαν τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της νορελγεστρομίνης (dolutegravir) ή της νορεθινδρόνης (ριλπιβιρίνη) στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος

<p>Αιθινυλοιστραδιόλη (EE)¹ και Νορεθινδρόνη¹/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↔* EE ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17%</p> <p>Νορεθινδρόνη ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>* με βάση ιστορικά στοιχεία ελέγχου</p>	<p>λαμβάνομενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Juluca.</p>
<p><i>Αναλγητικά</i></p>		
<p>Μεθαδόνη/ Dolutegravir¹</p> <p>Μεθαδόνη/ Ριλπιβιρίνη¹</p>	<p>Dolutegravir ↔ Μεθαδόνη ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_t ↓ 1%</p> <p>Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔*</p> <p>R(-) μεθαδόνη: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14%</p> <p>* με βάση ιστορικά στοιχεία ελέγχου</p>	<p>Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης κατά την έναρξη συγχορήγησης μεθαδόνης με Juluca. Ωστόσο, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς.</p>
<p>Παρακεταμόλη/ Dolutegravir</p> <p>Παρακεταμόλη/ Ριλπιβιρίνη^{1,2}</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔</p> <p>Παρακεταμόλη AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔</p>	<p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.</p>
<p><i>Αντιπηκτικοί παράγοντες</i></p>		
<p>Ετεξιλικήδαβιγατράνη/ Dolutegravir</p> <p>Ετεξιλικήδαβιγατράνη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↔</p>	<p>Ο συνδυασμός του Juluca με ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.</p>

	Δεν έχει μελετηθεί. Ετεξλική δαβιγατράνη ↑ Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος αύξησης των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα (αναστολή της εντερικής P-gp).	
<i>Αναστολείς HMG CO-A αναγωγής</i>		
Ατορβαστατίνη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ατορβαστατίνη/ Ριλπιβιρίνη ^{1,2}	Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Ατορβαστατίνη AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
<i>Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5)</i>		
Σιλденаφίλη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σιλденаφίλη/ Ριλπιβιρίνη ^{1,2}	Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Σιλденаφίλη AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	

¹ Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο dolutegravir και/ή τη ριλπιβιρίνη και το φαρμακευτικό προϊόν αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη. Όλες οι άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που παρουσιάζονται βασίζονται σε προβλέψεις.

² Αυτή η μελέτη αλληλεπίδρασης διεξήχθη με δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη για τη ριλπιβιρίνη, ώστε να αξιολογηθεί η μέγιστη επίδραση στο συγχορηγούμενο φάρμακο.

NA = Δεν εφαρμόζεται

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ριλπιβιρίνης και των φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT στο ΗΚΓ είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα, καταδείχθηκε ότι οι υπερθεραπευτικές δόσεις ριλπιβιρίνης (75 mg άπαξ ημερησίως και 300 mg άπαξ ημερησίως) παρατείνουν το διάστημα QTc στο ΗΚΓ

(βλέπε παράγραφο 5.1). Το Juluca θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχորηγείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν που είναι γνωστό ότι ενέχει κίνδυνο για Torsade de Pointes.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του dolutegravir ή της ριλπιβιρίνης σε έγκυες γυναίκες. Η επίδραση του Juluca στην εγκυμοσύνη στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα, έδειξαν ότι το dolutegravir διαπερνά τον πλακούντα. Μελέτες σε πειραματόζωα με dolutegravir ή ριλπιβιρίνη δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις στο dolutegravir και στη ριλπιβιρίνη κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

Η χρήση του Juluca κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το dolutegravir ή η ριλπιβιρίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι το dolutegravir και η ριλπιβιρίνη απεκκρίνονται στο γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση dolutegravir των 50 mg/kg στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό, το dolutegravir ανιχνεύθηκε στο γάλα σε συγκεντρώσεις κατά κανόνα υψηλότερες από αυτές στο αίμα. Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του dolutegravir ή της ριλπιβιρίνης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχουν αναφερθεί κόπωση, ζάλη και υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα συστατικά του Juluca. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του Juluca θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα στοιχεία για την κλινική ασφάλεια του Juluca είναι περιορισμένα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα και θεωρείται ότι είναι πιθανό ή δυνατόν να σχετίζονται με τη συνδυασμένη χορήγηση dolutegravir και ριλπιβιρίνης σε 513 ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 στις κλινικές μελέτες Φάσης III (βλέπε παράγραφο 5.1) ήταν διάρροια (2%) και κεφαλαλγία (2%).

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία σχετίζεται πιθανώς με τη θεραπεία με dolutegravir (από συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών Φάσης IIb και Φάσης III) και παρατηρήθηκε σε έναν μεμονωμένο ασθενή, ήταν αντίδραση υπερευαισθησίας που περιελάμβανε εξάνθημα και σοβαρές επιδράσεις στο ήπαρ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τα συστατικά του Juluca από κλινικές μελέτες και από τη μετεγκριτική εμπειρία παρατίθενται στον Πίνακα 2 ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$) έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών του Juluca με βάση τις κλινικές μελέτες και τη μετεγκριτική εμπειρία με το Juluca και τα επιμέρους συστατικά του

Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)	Κατηγορία συχνότητας*	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	συχνές	μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένη αιμοσφαιρίνη μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	όχι συχνές	υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4)
	μη γνωστές	σύνδρομο αποκατάστασης του ανοσοποιητικού
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές	αυξημένη ολική χοληστερόλη (σε κατάσταση νηστείας) αυξημένη χοληστερόλη LDL (σε κατάσταση νηστείας)
	συχνές	μειωμένη όρεξη αυξημένα τριγλυκερίδια (σε κατάσταση νηστείας)
Ψυχιατρικές διαταραχές	πολύ συχνές	αϋπνία
	συχνές	αφύσικα όνειρα κατάθλιψη διαταραχές του ύπνου καταθλιπτική διάθεση άγχος
	όχι συχνές	ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	κεφαλαλγία ζάλη
	συχνές	υπνηλία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές	ναυτία αυξημένη παγκρεατική αμυλάση διάρροια

	συχνές	κοιλιακό άλγος έμετος μετεωρισμός αυξημένη λιπάση κοιλιακή δυσφορία άλγος άνω κοιλιακής χώρας ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	πολύ συχνές	αυξημένες τρανσαμινάσες (αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST))
	συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη
	όχι συχνές	ηπατίτιδα
	σπάνιες	οξεία ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	εξάνθημα κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	όχι συχνές	αρθραλγία μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	συχνές	αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK)
<p>* Οι συχνότητες αποδόθηκαν με βάση τις μέγιστες συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες SWORD ή σε μελέτες των επιμέρους συστατικών</p> <p>** Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε κατά τη μετεγκριτική επιτήρηση για το dolutegravir σε συνδυασμό με άλλα ARV. Η κατηγορία συχνότητας «σπάνιες» εκτιμήθηκε με βάση μετεγκριτικές αναφορές.</p>		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Το dolutegravir και η ριλπιβιρίνη έχουν συσχετιστεί με αυξήσεις της κρεατινίνης ορού που εμφανίζονται εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας όταν χορηγούνται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας με το Juluca και παρέμειναν σταθερές για 48 εβδομάδες. Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκε μία μέση μεταβολή 8,22 μmol/L (εύρος -26,5 έως 51,2 μmol/L) από την τιμή αναφοράς. Οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την αναστολή της ενεργής μεταφοράς και δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-

κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν εντοπιστεί ειδικά συμπτώματα ή σημεία κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας από dolutegravir ή ριλπιβιρίνη πέρα από αυτά που αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή στις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από Juluca. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και του ΗΚΓ (διάστημα QT), κατά περίπτωση. Καθώς το dolutegravir και η ριλπιβιρίνη συνδέονται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, οι δραστικές ουσίες δεν θεωρείται πιθανό να απομακρυνθούν σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR21

Μηχανισμός δράσης

Το dolutegravir αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Η ριλπιβιρίνη είναι διαρυλπυριμιδινικός μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV-1. Η δράση της ριλπιβιρίνης διαμεσολαβείται από τη μη ανταγωνιστική αναστολή της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1. Η ριλπιβιρίνη δεν αναστέλλει τις ανθρώπινες κυτταρικές DNA πολυμεράσες α, β και γ.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η IC₅₀ για το dolutegravir ενάντια σε διάφορα εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT-4 κυμαινόταν από 0,7 έως 2 nM. Παρόμοιες IC₅₀ παρατηρήθηκαν για κλινικά απομονωθέντα στελέχη χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των υποτύπων. Σε μία σειρά 24 απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G και της ομάδας O, η μέση τιμή της IC₅₀ ήταν 0,2 nM (εύρος 0,02-2,14). Η μέση IC₅₀ για 3 απομονωθέντα στελέχη HIV-2 ήταν 0,18 nM (εύρος 0,09-0,61).

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών φυσικού τύπου του HIV-1 σε οξεία μόλυνση T-κυτταρικής σειράς με διάμεση τιμή IC₅₀ για τον HIV-1/ΠΒΒ 0,73 nM (0,27 ng/mL). Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε περιορισμένη *in vitro* δραστηριότητα κατά του HIV-2 με τιμές IC₅₀ που κυμαίνονται από 2.510 έως 10.830 nM.

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε επίσης αντι-ική δράση έναντι ενός ευρέος πάνελ πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (υποτύποι A, B, C, D, F, G, H) με τιμές IC₅₀ που κυμαίνονται από 0,07 έως 1,01 nM και πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών της ομάδας O με τιμές EC₅₀ που κυμαίνονται από 2,88 έως 8,45 nM.

Επίδραση του ανθρώπινου ορού και των πρωτεϊνών ορού

Σε 100% ανθρώπινο ορό, παρατηρήθηκε μέση μεταβολή της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης κατά 75 φορές για το dolutegravir, με αποτέλεσμα η προσαρμοσμένη IC₉₀ για την πρωτεΐνη να είναι 0,064 μg/mL.

Παρατηρήθηκε μείωση της αντι-ικτικής δράσης της ριλπιβιρίνης με την παρουσία 1 mg/mL α-1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης, 45 mg/mL λευκωματίνης ανθρώπινου ορού και 50% ανθρώπινου ορού όπως καταδεικνύεται από τους διάμεσους ρυθμούς IC₅₀ 1,8, 39,2 και 18,5, αντίστοιχα.

Αντοχή

Αντοχή in vitro

Για τη μελέτη της εξέλιξης της αντοχής *in vitro* χρησιμοποιείται η διαδοχική διέλευση. Για το dolutegravir, όταν έγινε χρήση του εργαστηριακού στελέχους HIV-1 IIIB σε διέλευση διάρκειας 112 ημερών, οι επιλεγμένες μεταλλάξεις εμφανίστηκαν αργά, με υποκαταστάσεις στις θέσεις S153Y και F. Οι μεταλλάξεις αυτές δεν επιλέχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν dolutegravir στις κλινικές μελέτες. Κατά τη χρήση του στελέχους NL432, οι μεταλλάξεις της ιντεγκράσης που επιλέχθηκαν ήταν οι E92Q (μεταβολή αναδίπλωσης [FC] 3) και G193E (FC 3). Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν επιλεχτεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία με dolutegravir (αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις για το dolutegravir).

Σε περαιτέρω πειράματα επιλογής με χρήση κλινικών απομονωθέντων στελεχών υποτύπου B, παρατηρήθηκε η μετάλλαξη R263K και στα πέντε απομονωθέντα στελέχη (από τις 20 εβδομάδες και έπειτα). Για τα απομονωθέντα στελέχη υποτύπων C (n=2) και A/G (n=2) επιλέχθηκαν η αντικατάσταση στο γονίδιο της ιντεγκράσης R263K σε ένα απομονωθέν στέλεχος και η G118R σε δύο απομονωθέντα στελέχη. Στο κλινικό πρόγραμμα Φάσης III για ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν ART αλλά όχι INI, η R263K αναφέρθηκε σε δύο μεμονωμένους ασθενείς με υποτύπους B και C, ωστόσο χωρίς επιδράσεις στην ευαισθησία στο dolutegravir *in vitro*. Η G118R μειώνει την ευαισθησία στο dolutegravir σε ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις (FC 10), αλλά δεν ανιχνεύτηκε σε ασθενείς που έλαβαν dolutegravir στο πρόγραμμα Φάσης III.

Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) δεν επηρεάζουν την ευαισθησία *in vitro* του dolutegravir ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τους αναστολείς της ιντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται σε αυτές τις πρωτογενείς μεταλλάξεις (εκτός από την περίπτωση των μεταλλάξεων Q148) σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία του dolutegravir παραμένει σε επίπεδο φυσικού τύπου ή πλησίον αυτού. Στην περίπτωση των ιών με μετάλλαξη Q148, παρατηρείται αυξημένη FC του dolutegravir καθώς αυξάνεται ο αριθμός των δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) ήταν επίσης σταθερή σε *in vitro* πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε πειράματα διαδοχικής διέλευσης με στέλεχος NL432, ξεκινώντας με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις που υποκρύπτουν N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (FC αμετάβλητη περίπου 1). Αντίθετα, ξεκινώντας με μεταλλαγμένους ιούς που υποκρύπτουν τη μετάλλαξη Q148H (FC 1), παρατηρήθηκαν διάφορες δευτερογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη με επακόλουθη αύξηση του FC σε τιμές >10.

Δεν έχει καθοριστεί κλινικά σημαντικό όριο φαινοτυπικής αντοχής (FC έναντι ιού φυσικού τύπου). Η γονοτυπική αντοχή ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για το αποτέλεσμα.

Τα ανθεκτικά στη ριλπιβιρίνη στελέχη επελέγησαν σε κυτταροκαλλιέργεια αρχίζοντας από φυσικού τύπου HIV-1 διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων καθώς και HIV-1 ανθεκτικό σε NNRTI. Οι συχνότερα παρατηρούμενες υποκαταστάσεις αμινοξέων που προέκυψαν περιελάμβαναν τις εξής: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C και M230I. Θεωρήθηκε ότι υπάρχει αντοχή στη ριλπιβιρίνη όταν η FC στην τιμή EC₅₀ ήταν πάνω από το βιολογικό όριο (BCO) της δοκιμασίας.

Αντοχή in vivo

Δύο άτομα στις συνδυασμένες μελέτες SWORD-1 (201636) και SWORD-2 (201637) από κάθε σκέλος θεραπείας εμφάνισαν επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία, που οδήγησε σε απόσυρση οποιαδήποτε χρονική

στιγμή έως την Εβδομάδα 48. Σχετιζόμενο με αντοχή σε NNRTI μείγμα υποκαταστάσεων K101K/E χωρίς ελαττωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη (FC=1,2) παρατηρήθηκε σε ένα άτομο με διαπιστωμένα προβλήματα συμμόρφωσης που λάμβανε dolutegravir συν ριλπιβιρίνη. Δεν παρατηρήθηκε αντοχή στην ιντεγκράση. Το ιικό φορτίο αυτού του ασθενούς ήταν 1.059.771 αντίγραφα/mL κατά την επίσκεψη της πιθανολογούμενης ιολογικής διαφυγής και <50 αντίγραφα/mL κατά την επίσκεψη της απόσυρσης. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με αντοχή υποκαταστάσεις στη διάρκεια της θεραπείας στους άλλους τρεις ασθενείς που εμφάνισαν επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία.

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν dolutegravir + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών και των NRTI (n=876, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων).

Σε ασθενείς με αποτυχία σε θεραπείες στο παρελθόν αλλά πρωτοθεραπευόμενους με την κατηγορία των ιντεγκρασών (μελέτη SAILING), παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις των αναστολέων της ιντεγκράσης σε 4/354 ασθενείς (περίοδος παρακολούθησης διάρκειας 48 εβδομάδων) που έλαβαν θεραπεία με dolutegravir το οποίο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα (BR) επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους τέσσερις ασθενείς, δύο εμφάνισαν μία μοναδική αντικατάσταση ιντεγκράσης R263K με μέγιστη FC της τάξεως του 1,93, ένας ασθενής παρουσίασε πολυμορφική αντικατάσταση ιντεγκράσης V151V/I με μέγιστη FC της τάξεως του 0,92, και ένας ασθενής είχε προϋπάρχουσες μεταλλάξεις ιντεγκράσης και θεωρείται ότι είτε είχε λάβει θεραπεία στο παρελθόν με αναστολέα ιντεγκράσης, είτε είχε προσβληθεί από ανθεκτικό σε αναστολέα ιντεγκράσης ιό μέσω μετάδοσης. Η μετάλλαξη R263K είχε επίσης επιλεχτεί *in vitro* (βλέπε ανωτέρω).

Από τις μελέτες της ριλπιβιρίνης Φάσης III, στη συγκεντρωτική ανάλυση της αντοχής την Εβδομάδα 48 που διεξήχθη για ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, υπήρχαν δεδομένα αντοχής για 62 (από σύνολο 72) ιολογικές αποτυχίες στο σκέλος της ριλπιβιρίνης κατά την έναρξη της μελέτης και τη στιγμή της αποτυχίας. Σε αυτή την ανάλυση, οι σχετιζόμενες με αντοχή μεταλλάξεις (RAM) που συνδέονταν με αντοχή σε NNRTI και αναπτύχθηκαν σε τουλάχιστον 2 περιπτώσεις ιολογικής αποτυχίας με ριλπιβιρίνη ήταν: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y και F227C. Στις μελέτες, η παρουσία των μεταλλάξεων V90I και V189I, στην έναρξη, δεν επηρέασε την ανταπόκριση. Η υποκατάσταση E138K εμφανίστηκε συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλπιβιρίνη, συνήθως σε συνδυασμό με την υποκατάσταση M184I. Στην ανάλυση της Εβδομάδας 48, 31 από 62 περιπτώσεις ιολογικής αποτυχίας με ριλπιβιρίνη είχαν ταυτόχρονα NNRTI και NRTI RAM. Δεκαεπτά από αυτούς τους 31 ασθενείς είχαν τον συνδυασμό E138K και M184I. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις ήταν οι ίδιες στις αναλύσεις της Εβδομάδας 48 και της Εβδομάδας 96. Μεταξύ των αναλύσεων της Εβδομάδας 48 και της Εβδομάδας 96, είχαν συμβεί 24 (3,5%) και 14 (2,1%) πρόσθετες ιολογικές αποτυχίες στα σκέλη της ριλπιβιρίνης και της εφαιβιρένζης, αντίστοιχα.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ιός με καθοδηγούμενες ως προς INI σημειακές μεταλλάξεις

Η δράση του dolutegravir προσδιορίστηκε σε μια ομάδα 60 ανθεκτικών σε INI ιών HIV-1 με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις (28 με μονές υποκαταστάσεις και 32 με 2 ή περισσότερες υποκαταστάσεις). Οι μονές υποκαταστάσεις αντοχής σε INI T66K, I151L και S153Y προκάλεσαν τουλάχιστον διπλάσια μείωση της ευαισθησίας στο dolutegravir (εύρος: 2,3 φορές έως 3,6 φορές από την τιμή αναφοράς). Οι συνδυασμοί πολλαπλών υποκαταστάσεων T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ή K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 και υποκαταστάσεων στα E138/G140/Q148 προκάλεσαν τουλάχιστον διπλάσια μείωση της ευαισθησίας στο dolutegravir (εύρος: 2,5 φορές έως 21 φορές από την τιμή αναφοράς).

Ιός με καθοδηγούμενες ως προς NNRTI σημειακές μεταλλάξεις

Σε μια ομάδα 67 ανασυνδυασμένων εργαστηριακών στελεχών HIV-1 με μία σχετιζόμενη με αντοχή σε NNRTI αντικατάσταση αμινοξέος σε θέσεις RT, συμπεριλαμβανομένων των πιο συχνά απαντώμενων K103N και Y181C, η ριλπιβιρίνη επέδειξε αντι-ικική δράση (FC≤BCO) έναντι 64 (96%) από αυτά τα στελέχη. Οι μονές υποκαταστάσεις αμινοξέων που συσχετίστηκαν με απώλεια της ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη ήταν: K101P, Y181I και Y181V. Η αντικατάσταση K103N δεν οδήγησε από μόνη της σε

μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη, αλλά ο συνδυασμός K103N και L100I οδήγησε σε μείωση της ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη κατά 7 φορές.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα *in vitro* και *in vivo* στοιχεία, οι ακόλουθες υποκαταστάσεις αμινοξέων, όταν είναι παρούσες στην έναρξη της θεραπείας, είναι πιθανό να επηρεάσουν τη δραστηριότητα της ριλπιβιρίνης: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ή M230L.

Ανασυνδυασμένα κλινικά απομονωμένα στελέχη

Επτακόσια πέντε απομονωθέντα στελέχη ανθεκτικά στη ραλτεγκραβίρη από ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ραλτεγκραβίρη στο παρελθόν αναλύθηκαν ως προς την ευαισθησία στο dolutegravir. Το dolutegravir είχε FC<10 έναντι του 94% των 705 κλινικά απομονωθέντων στελεχών.

Η ριλπιβιρίνη διατήρησε την ευαισθησία ($FC \leq BCO$) έναντι του 62% των 4.786 HIV-1 ανασυνδυασμένων κλινικά απομονωμένων στελεχών που είναι ανθεκτικά στην εφραβιρένζη και/ή τη νεβιραπίνη.

Ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των ιολογικών αποτυχιών την Εβδομάδα 96 για ασθενείς που είχαν αρχικό ιικό φορτίο ≤ 100.000 αντίγραφα/mL και αντοχή στη ριλπιβιρίνη ($n = 5$), οι συμμετέχοντες είχαν διασταυρούμενη αντοχή στην εφραβιρένζη ($n = 3$), την ετραβιρίνη ($n = 4$) και τη νεβιραπίνη ($n = 1$).

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η επίδραση της ριλπιβιρίνης με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως στο διάστημα QTcF αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και με δραστικό φάρμακο (μοξιφλοζασίνη 400 mg άπαξ ημερησίως) διασταυρούμενη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 60 υγιείς ενήλικες, με 13 μετρήσεις κατά τη διάρκεια 24 ωρών σε σταθερή κατάσταση. Η ριλπιβιρίνη στη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως δεν συσχετίζεται με κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc.

Όταν μελετήθηκαν υπερθεραπευτικές δόσεις 75 mg άπαξ ημερησίως και 300 mg άπαξ ημερησίως της ριλπιβιρίνης σε υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες μέσες χρονικά αντιστοιχισμένες διαφορές (άνωτερο όριο εμπιστοσύνης 95%) στο διάστημα QTcF από το εικονικό φάρμακο κατόπιν διόρθωσης ως προς τις αρχικές τιμές ήταν 10,7 (15,3) και 23,3 (28,4) ms, αντίστοιχα. Η χορήγηση ριλπιβιρίνης 75 mg άπαξ ημερησίως και 300 mg άπαξ ημερησίως σε σταθερή κατάσταση είχε ως αποτέλεσμα μέση C_{max} περίπου 2,6 και 6,7 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερη από τη μέση C_{max} σε σταθερή κατάσταση που παρατηρήθηκε με τη συνιστώμενη δόση ριλπιβιρίνης των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στο διάστημα QTc με το dolutegravir, με δόσεις που υπερβαίνουν την κλινική δόση κατά περίπου τρεις φορές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μετάβασης από ένα αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα (που περιέχει 2 NRTI συν έναν INI ή NNRTI ή PI) σε ένα διπλό σχήμα με dolutegravir 50 mg και ριλπιβιρίνη 25 mg αξιολογήθηκαν σε 2 πανομοιότυπες τυχαιοποιημένες, ανοικτές, πολυκεντρικές, παράλληλων ομάδων μελέτες μη κατωτερότητας διάρκειας 48 εβδομάδων, τις SWORD-1 (201636) και SWORD-2 (201637). Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για ένταξη εφόσον λάμβαναν το πρώτο ή το δεύτερο αντιρετροϊκό τους σχήμα και δεν είχαν ιστορικό ιολογικής αποτυχίας, δεν είχαν πιθανολογούμενη ή γνωστή αντοχή σε οποιοδήποτε αντιρετροϊκό και ήταν σταθερά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL) επί τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να συνεχίσουν το CAR ή να μεταβούν σε σχήμα δύο παραγόντων, dolutegravir συν ριλπιβιρίνη, χορηγούμενο άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας των μελετών SWORD ήταν το ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot για τον πληθυσμό ITT-E).

Στην έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση, τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας, με διάμεση ηλικία ασθενών τα 43 έτη (28%, 50 ετών και άνω, 3%, 65 ετών και άνω), 22%

γυναίκες, 20% όχι λευκοί και 77% Κατηγορίας Α κατά CDC. Ο διάμεσος αριθμός CD⁺ κυττάρων ήταν περίπου 600 κύτταρα ανά mm³ και το 11% των ασθενών είχαν αριθμό CD4⁺ κυττάρων κάτω από 350 κύτταρα ανά mm³. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, 54%, 26% και 20% των ασθενών λάμβαναν NNRTI, PI ή INI, αντίστοιχα, ως τρίτη κατηγορία θεραπευτικού παράγοντα στην έναρξη πριν από την τυχαιοποίηση.

Η συγκεντρωτική κύρια ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός dolutegravir και ριλπιβιρίνης δεν είναι κατώτερος της CAR, με 95% των ασθενών και στα δύο σκέλη να επιτυγχάνουν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που ήταν HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 με βάση τον αλγόριθμο Snapshot (Πίνακας 3).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και άλλες εκβάσεις (συμπεριλαμβανομένων εκβάσεων με βάση κύριες αρχικές συμμεταβλητές) για τις μελέτες SWORD-1 και SWORD-2 συνδυαστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot)

	Συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών SWORD-1 και SWORD-2***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	486 (95%)	485 (95%)
Διαφορά της θεραπείας*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Μη ιολογική ανταπόκριση**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Λόγοι</u>		
Τα δεδομένα στο χρονικό περιθώριο δεν είναι <50 αντίγραφα/mL	0	2 (<1%)
Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	2 (<1%)	2 (<1%)
Διακοπή για άλλους λόγους ενώ η τιμή δεν ήταν <50 αντίγραφα/mL	1 (<1%)	1 (<1%)
Αλλαγή στην ART	0	1 (<1%)
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	24 (5%)	20 (4%)
<u>Λόγοι</u>		
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου	17 (3%)	3 (<1%)
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους	7 (1%)	16 (3%)
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0	1 (<1%)
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL με βάση τις αρχικές συμμεταβλητές		
	n/N (%)	n/N (%)
Αρχικές τιμές CD4⁺ (κύτταρα/ mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Τρίτη κατηγορία θεραπευτικού παράγοντα στην έναρξη		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Φύλο		
Ανδρας	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)

Γυναίκα	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Φυλή		
Λευκοί	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Αφροαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλο	91/92 (99%)	105 / 111 (95%)
Ηλικία (έτη)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη και αξιολόγηση με χρήση περιθωρίου μη κατωτερότητας - 8%.</p> <p>** Η μη κατωτερότητα του συνδυασμού dolutegravir και ριλπιβιρίνης έναντι CAR, στην αναλογία των ασθενών που ταξινομήθηκαν ως μη έχοντες ιολογική ανταπόκριση, καταδείχθηκε με χρήση περιθωρίου μη κατωτερότητας 4%. Προσαρμοσμένη διαφορά (95% CI) -0,6 (-1,7, 0,6).</p> <p>*** Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης συμφωνούν με εκείνα των μεμονωμένων μελετών, στις οποίες οι διαφορές ως προς τα ποσοστά ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 (με βάση τον αλγόριθμο Snapshot) για το συνδυασμό DTG+RPV έναντι CAR ήταν -0,6 (95% CI: -4,3, 3,0) στη SWORD-1 και 0,2 (95% CI: -3,9, 4,2) στη SWORD-2 με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας -10%.</p> <p>N = Αριθμός ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας CAR = τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα, DTG+RPV = dolutegravir συν ριλπιβιρίνη, INI = αναστολέας ιντεγκράσης, NNRTI = μη νουκλεοσιδικός αναστολέας ανάστροφης μεταγραφάσης, PI = αναστολέας πρωτεάσης</p>		

Επιδράσεις στα οστά

Σε μια υπομελέτη DEXA, η μέση οστική πυκνότητα (BMD) αυξήθηκε από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 48 στους ασθενείς που μετέβησαν στο συνδυασμό dolutegravir και ριλπιβιρίνης (1,34% ολικού ισχίου και 1,46% οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης) σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με αντιρετροϊκό σχήμα που περιείχε TDF (0,05% ολικού ισχίου και 0,15% οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης). Δεν μελετήθηκε η όποια ευεργετική επίδραση ως προς το ποσοστό καταγμάτων.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το συνδυασμό dolutegravir και ριλπιβιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ριλπιβιρίνη σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα αξιολογήθηκε σε μια κλινική μελέτη 19 εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, καθώς και κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η συνολική έκθεση (AUC) στη ριλπιβιρίνη ως μέρος ενός αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος ήταν περίπου 30% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με τη μεταγεννητική περίοδο (6-12 εβδομάδες). Από τις 12 συμμετέχουσες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, 10 συμμετέχουσες είχαν ιολογική καταστολή στο τέλος της μελέτης, ενώ στις άλλες 2 συμμετέχουσες παρατηρήθηκε αύξηση του ιικού φορτίου κατά τη μεταγεννητική περίοδο στη 1 συμμετέχουσα λόγω πιθανολογούμενης μη βέλτιστης συμμόρφωσης. Δεν παρατηρήθηκε μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί σε κανένα από τα 10 βρέφη που γεννήθηκαν από τις μητέρες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη και για τις οποίες ήταν διαθέσιμη η κατάσταση ως προς τον HIV. Δεν υπήρξαν νέα ευρήματα για την ασφάλεια σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριλπιβιρίνης σε ενήλικες με λοίμωξη από τον HIV-1.

Σε περιορισμένο αριθμό δεδομένων από μικρούς αριθμούς γυναικών που έλαβαν dolutegravir 50 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με βασικό σχήμα, η συνολική έκθεση (AUC) στο dolutegravir ήταν 37% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης και 29% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης συγκριτικά με τη μεταγεννητική περίοδο (6-12 εβδομάδες). Από τα 29 άτομα που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, καταγράφηκαν 27 άτομα στη λήξη της μελέτης. Δεν εντοπίστηκε μετάδοση από μητέρα σε παιδί. Ενώ 24 βρέφη επιβεβαιώθηκαν ότι δεν έχουν μολυνθεί, 5 ήταν απροσδιόριστα εξαιτίας ελλιπούς εξέτασης, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Juluca σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Juluca είναι βιοϊσοδύναμο με ένα δισκίο dolutegravir 50 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης 25 mg τα οποία χορηγούνται μαζί με ένα γεύμα.

Η φαρμακοκινητική του dolutegravir είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με λοίμωξη από HIV. Η PK μεταβλητότητα του dolutegravir είναι χαμηλή έως μέτρια. Στις μελέτες Φάσης I σε υγιή άτομα, το CVb% μεταξύ των ατόμων για την AUC και τη C_{max} κυμαινόταν από ~20 έως 40% και το C_t από 30 έως 65% σε όλες τις μελέτες. Η PK μεταβλητότητα του dolutegravir ήταν υψηλότερη στα άτομα με λοίμωξη από HIV από ότι στα υγιή άτομα. Η μεταβλητότητα στο ίδιο άτομο (CVw%) είναι χαμηλότερη από τη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριλπιβιρίνης έχουν αξιολογηθεί σε ενήλικα υγιή άτομα και σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία. Η συστηματική έκθεση στη ριλπιβιρίνη ήταν γενικά χαμηλότερη σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 από ότι στα υγιή άτομα.

Απορρόφηση

Το dolutegravir απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση με διάμεσο T_{max} 2 έως 3 ώρες μετά τη δόση για τα δισκία. Μετά την από στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται γενικά εντός 4-5 ωρών.

Το Juluca **πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα** ώστε να επιτευχθεί βέλτιστη απορρόφηση της ριλπιβιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.2). Όταν η λήψη του Juluca γινόταν μαζί με ένα γεύμα, η απορρόφηση του dolutegravir και της ριλπιβιρίνης ήταν αυξημένη. Τα γεύματα μέτριας και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησαν την AUC(0-∞) του dolutegravir κατά 87% περίπου και τη C_{max} κατά 75% περίπου. Η AUC(0-∞) της ριλπιβιρίνης αυξήθηκε κατά 57% και 72% και η C_{max} κατά 89% και 117%, με γεύματα μέτριας και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η λήψη του Juluca σε κατάσταση νηστείας ή μόνο μαζί με ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες θρεπτικό ρόφημα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να ελαττώσει τη θεραπευτική δράση του Juluca.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dolutegravir ή της ριλπιβιρίνης δεν έχει καθοριστεί.

Κατανομή

Το dolutegravir συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 17 L έως 20 L σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η δέσμευση του dolutegravir στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του dolutegravir. Τα συνολικά ποσοστά σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο αίμα και το πλάσμα κυμαίνονταν κατά μέσο όρο από 0,441 έως 0,535, υποδεικνύοντας ελάχιστη συσχέτιση της ραδιενέργειας με τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα του dolutegravir στο πλάσμα αυξάνεται με τα χαμηλά επίπεδα λευκοωματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Το dolutegravir ανιχνεύεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Σε 13 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σταθερό δοσολογικό σχήμα με dolutegravir συν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, η συγκέντρωση του dolutegravir στο CSF ήταν κατά μέσο όρο 18 ng/mL (συγκρίσιμη με τη μη συνδεδεμένη συγκέντρωση στο πλάσμα, και πάνω από την IC₅₀).

Το dolutegravir ανιχνεύεται στο γυναικείο και στο αντρικό γεννητικό σύστημα. Οι AUC σε τραχηλοκολπικό υγρό, σε ιστό του τραχήλου της μήτρας και σε κοιλικό ιστό ήταν το 6-10% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντιστοίχως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Οι AUC στο σπέρμα και στον ιστό του ορθού ήταν το 7% και 17% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντιστοίχως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση.

Η ριλπιβιρίνη δεσμεύεται κατά περίπου 99,7% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro*, κυρίως με τη λευκωματίνη. Η κατανομή της ριλπιβιρίνης σε άλλα σημεία εκτός του πλάσματος (π.χ., εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εκκρίσεις της γεννητικής οδού) δεν έχει αξιολογηθεί σε ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

Το dolutegravir μεταβολίζεται κυρίως με γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A. Το dolutegravir αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το πενήντα τρία τοις εκατό της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για τη δημιουργία της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, και αντιπροσωπεύεται κυρίως από γλυκουρονιδικό αιθέρα του dolutegravir (18,9% της συνολικής δόσης), μεταβολίτη N-απαλκυλίωσης (3,6% της συνολικής δόσης), καθώς και ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξείδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

In vitro πειράματα δείχνουν ότι η ριλπιβιρίνη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό με τη μεσολάβηση του συστήματος CYP3A.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, το dolutegravir δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή (IC₅₀>50 μM) των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT)1A1 ή UGT2B7, ή των μεταφορέων Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4. *In vitro*, το dolutegravir δεν επήγαγε CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των στοιχείων, το dolutegravir δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα κύριων ενζύμων ή μεταφορέων (βλέπε παράγραφο 4.5).

In vitro, το dolutegravir δεν ήταν υπόστρωμα των ανθρώπινων OATP 1B1, OATP 1B3 ή OCT 1.

Αποβολή

Το dolutegravir έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 14 ώρες. Η φαινομενική από στόματος κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1L/ώρα σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής τελικής αποβολής της ριλπιβιρίνης είναι περίπου 45 ώρες. Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης ¹⁴C-ριλπιβιρίνης, κατά μέσο όρο το 85% και το 6,1% της ραδιενέργειας μπορεί να ανακτηθεί στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, η αμετάβλητη ριλπιβιρίνη αντιπροσώπευε κατά μέσο όρο το 25% της χορηγηθείσας δόσης. Μόνο ίχνη αμετάβλητης ριλπιβιρίνης (< 1% της δόσης) ανιχνεύθηκαν στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιά

Το Juluca ή ο συνδυασμός dolutegravir και ριλπιβιρίνης ως μεμονωμένοι παράγοντες δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς λόγω ανεπαρκών δεδομένων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική του dolutegravir σε 10 εφήβους (ηλικίας 12 έως <18 ετών και βάρους ≥ 40 kg) με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν έδειξε ότι η από στόματος χορήγηση δόσης dolutegravir 50 mg άπαξ ημερησίως οδήγησε σε έκθεση στο dolutegravir συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν από στόματος dolutegravir 50 mg άπαξ ημερησίως. Η φαρμακοκινητική αξιολογήθηκε σε 11 παιδιά ηλικίας από 6 έως 12 ετών και καταδείχθηκε ότι η δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg και η δόση των 35 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg οδήγησε σε έκθεση στο dolutegravir παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε 36 έφηβα άτομα (ηλικίας από 12 έως <18 ετών) με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg άπαξ ημερησίως ήταν συγκρίσιμη με αυτή ενήλικων ατόμων με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ριλπιβιρίνη 25 mg άπαξ ημερησίως. Δεν υπήρξε καμία επίδραση του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς στη μελέτη C213 (33 έως 93 kg), αποτέλεσμα παρεμφερές με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση δεδομένων από ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στο dolutegravir ή στη ριλπιβιρίνη. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι πολύ περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για το dolutegravir. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής του dolutegravir σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} <30 mL/min) σε σύγκριση με αντίστοιχες ομάδες με υγιή άτομα. Η έκθεση στο dolutegravir ήταν μειωμένη κατά περίπου 40% στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός βάσει του οποίου πραγματοποιείται η μείωση είναι άγνωστος. Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η νεφρική απέκκριση της ριλπιβιρίνης είναι αμελητέα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, το Juluca θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς οι συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν λόγω της μεταβολής στην απορρόφηση, την κατανομή και/ή το μεταβολισμό του φαρμάκου εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, ο συνδυασμός του Juluca με ισχυρό αναστολέα του CYP3A πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Το Julucaδεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Καθώς το dolutegravir και η ριλπιβιρίνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν θεωρείται πιθανή η απομάκρυνση σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή διύλιση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το dolutegravir και η ριλπιβιρίνη μεταβολίζονται και αποβάλλονται κυρίως μέσω του ήπατος. Χορηγήθηκε εφάπαξ δόση dolutegravir των 50 mg σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και σε 8 αντίστοιχα υγιή ενήλικα άτομα. Παρότι η συνολική συγκέντρωση του dolutegravir στο πλάσμα ήταν παρόμοια, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,5 έως 2 φορές της έκθεσης στο αδέσμευτο dolutegravir στα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου.

Σε μια μελέτη της ριλπιβιρίνης που συνέκρινε 8 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) με 8 αντίστοιχους μάρτυρες και 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) με 8 αντίστοιχους μάρτυρες, η έκθεση στη ριλπιβιρίνη μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν 47% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 5% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η έκθεση στη φαρμακολογικά δραστική, αδέσμευτη ριλπιβιρίνη να είναι σημαντικά αυξημένη σε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh). Το Juluca θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με

μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική του dolutegravir ή της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί. Ως εκ τούτου, το Juluca δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Φύλο

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού από μελέτες με τα επιμέρους συστατικά αποκάλυψαν ότι το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του dolutegravir ή της ριλπιβιρίνης.

Φυλή

Δεν έχουν βρεθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του dolutegravir ή της ριλπιβιρίνης οφειλόμενες στο φύλο.

Συν-λοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι η συν-λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο dolutegravir ή στη ριλπιβιρίνη. Τα άτομα με συν-λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C που έχρηζαν θεραπείας κατά του HCV αποκλείστηκαν από τις μελέτες με το διπλό συνδυασμό dolutegravir και ριλπιβιρίνης.

Κύηση και μεταγεννητική περίοδος

Δεν διατίθενται δεδομένα φαρμακοκινητικής για το συνδυασμό dolutegravir και ριλπιβιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περιορισμένο αριθμό δεδομένων από μικρούς αριθμούς γυναικών στη μελέτη IMPAACT P1026 που έλαβαν dolutegravir 50 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{24h} του συνολικού dolutegravir για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 26%, 37% και 51% αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{24h} ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 25%, 29% και 34% αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.6).

Στις γυναίκες που έλαβαν ριλπιβιρίνη στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της συνολικής ριλπιβιρίνης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 21%, 29% και 35%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης, οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 20%, 31% και 42%, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4. και 4.6).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Το dolutegravir δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε τρωκτικά. Το dolutegravir δεν ήταν καρκινογόνο σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους.

Η ριλπιβιρίνη δοκιμάστηκε και ήταν αρνητική επί απουσίας και επί παρουσίας ενός συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης στην *in vitro* δοκιμασία ανάστροφης μετάλλαξης κατά Ames και την *in vitro* δοκιμασία κλαστογονικότητας λεμφώματος ποντικού. Η ριλπιβιρίνη δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια. Μελέτες καρκινογένεσης με ριλπιβιρίνη σε ποντίκια και αρουραίους αποκάλυψαν καρκινογόνο δυναμικό ειδικά για αυτά τα είδη, αλλά τα ευρήματα δεν είναι συναφή για τον άνθρωπο.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας

Το dolutegravir δεν επηρέασε την γονιμότητα σε άρρενες και θήλειες αρουραίους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (33 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση 50 mg, με βάση την AUC).

Η από στόματος χορήγηση του dolutegravir σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 17 της κύησης δεν επέδειξε τοξικότητα για τη μητέρα, αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (38 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση 50 mg, με βάση την AUC).

Η από στόματος χορήγηση του dolutegravir σε κυοφορούντες κουνέλια σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν επέδειξε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,56 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση 50 mg, με βάση την AUC). Σε κουνέλια, η τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,56 η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση 50 mg, με βάση την AUC).

Από μελέτες της ριλπιβιρίνης σε ζώα δεν προέκυψαν στοιχεία σχετικής τοξικότητας στο έμβryo ή στο κύημα ή επίδρασης στην αναπαραγωγική λειτουργία. Δεν υπήρξε τερατογένεση με τη ριλπιβιρίνη σε αρουραίους και κουνέλια. Η έκθεση του εμβρύου-κύματος στα Επίπεδα Χωρίς Παρατηρούμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NOAEL) σε αρουραίους και κουνέλια ήταν, αντίστοιχα, 15 και 70 φορές υψηλότερη από την έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης καθημερινής θεραπείας με υψηλές δόσεις dolutegravir έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων σε αρουραίους (μέχρι 26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (μέχρι 38 εβδομάδες). Η κύρια επίδραση του dolutegravir ήταν γαστρεντερική δυσανεξία ή ερεθισμός σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που οδηγούν σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 30 και 1,2 φορές υψηλότερες από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση 50 mg, με βάση την AUC, αντίστοιχα. Λόγω του ότι η γαστρεντερική (GI) δυσανεξία θεωρείται ότι οφείλεται στην τοπική χορήγηση της δραστικής ουσίας, οι μετρήσεις σε mg/kg ή mg/m² αποτελούν κατάλληλους προσδιοριστικούς παράγοντες της κάλυψης της ασφάλειας για αυτή την τοξικότητα. Η γαστρεντερική δυσανεξία σε πιθήκους παρουσιάστηκε σε δόση 30 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/kg δόσης στον άνθρωπο (με βάση έναν άνθρωπο 50 kg) και 11 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/m² δόσης στον άνθρωπο για μία κλινική δόση 50 mg.

Σε τροφικά παρατηρήθηκε ηπατική τοξικότητα συσχετιζόμενη με επαγωγή των ηπατικών ενζύμων μετά τη χορήγηση ριλπιβιρίνης. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις ομοιάζουσες με χολόσταση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Στεατικό μαγνήσιο

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K29/32)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Μονοϋδρική λακτόζη

Διασταυρούμενη νατρίουχος καρμελλόζη

Ποβιδόνη (K30)

Πολυσορβικό 20

Πυριτιοποιημένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλυψη του δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επένδυση πολυαιθυλενίου που παρέχει προστασία από τη θερμότητα. Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει μία φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό δισκία και ένα αφυγραντικό.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει ένα αφυγραντικό.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

GlaxoWellcome,S.A.
Avda.Extremadura,3
09400ArandaDeDuro
Burgos
Ισπανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dolutegravir/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει dolutegravir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg dolutegravir και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1282/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

juluca

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ – ΜΕ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dolutegravir/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει dolutegravir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg dolutegravir και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 90 δισκία (3 συσκευασίες των 30)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1282/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

juluca

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΜΕΡΟΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dolutegravir/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει dolutegravir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg dolutegravir και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1282/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

juluca

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
dolutegravir/ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει dolutegravir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg dolutegravir και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία dolutegravir/ριλπιβιρίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Juluca και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Juluca
3. Πώς να πάρετε το Juluca
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Juluca
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Juluca και ποια είναι η χρήση του

Το Juluca είναι ένα φάρμακο που περιέχει δύο δραστικά συστατικά τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV): το dolutegravir και τη ριλπιβιρίνη. Το dolutegravir ανήκει σε μια κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της ιντεγκράσης (INI)* και η ριλπιβιρίνη ανήκει σε μια κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)*.

Το Juluca χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω οι οποίοι λαμβάνουν άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα και των οποίων η HIV-1 λοίμωξη βρίσκεται υπό έλεγχο επί τουλάχιστον 6 μήνες. Το Juluca μπορεί να αντικαταστήσει τα τρέχοντα αντιρετροϊκά φάρμακα που λαμβάνετε.

Το Juluca διατηρεί την ποσότητα του ιού HIV στον οργανισμό σας σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά καθώς βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Juluca

Μην πάρετε το Juluca:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο dolutegravir ή στη ριλπιβιρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην πάρετε το Juluca εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα καθώς μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Juluca:

- δοφετιλίδη (ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση καρδιακών παθήσεων)
- καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραβεπραζόλη (φάρμακα για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του στομαχικού έλκους, της καούρας ή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης)
- δεξαμεθαζόνη (ένα κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται σε πολλές παθήσεις όπως η φλεγμονή και οι αλλεργικές αντιδράσεις) όταν λαμβάνεται από το στόμα ή με ένεση, εκτός από τη θεραπεία μίας μόνο δόση
- προϊόντα που περιέχουν υπερίκον το διάτρητον (*Hypericum perforatum*) (ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη), βαλσαμόχορτο ή σπαθόχορτο

Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω, ρωτήστε το γιατρό σας για εναλλακτικές λύσεις.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Juluca.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Juluca περιέχει dolutegravir. Το dolutegravir μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Πρέπει να γνωρίζετε ποιά είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Juluca.

→**Διαβάστε τις πληροφορίες «Αλλεργικές αντιδράσεις»** στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Ηπατικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β και/ή C

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε στο παρελθόν ή εάν έχετε αυτή τη στιγμή **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β και/ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατοπάθειά σας πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το Juluca.

Επαγρυπνείτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Πρέπει να γνωρίζετε ποιά είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Juluca.

→**Διαβάστε τις πληροφορίες «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»** στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Προστατεύστε τους άλλους ανθρώπους

Η λοίμωξη από HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού ή μέσω μολυσμένου αίματος (π.χ., χρησιμοποιώντας τις ίδιες βελόνες). Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδώσετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Juluca

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Juluca δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα (βλέπε «Μην πάρετε το Juluca» παραπάνω στην παράγραφο 2).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Juluca ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Juluca μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα στην παρακάτω λίστα:

- μεθορμίνη, για την αντιμετώπιση του **διαβήτη**
- φάρμακα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν απειλητικό για τη ζωή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (*Torsade de Pointes*) Καθώς διάφορα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αυτή την πάθηση, πρέπει να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουροι
- φάρμακα που ονομάζονται **αντιόξινα**, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσου**. **Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- **συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου και πολυβιταμίνες** πρέπει να λαμβάνονται την ίδια στιγμή με το Juluca μαζί με ένα γεύμα. Αν δεν μπορείτε να πάρετε αυτά τα συμπληρώματα την ίδια στιγμή με το Juluca, **μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- φάρμακα τα οποία ονομάζονται ανταγωνιστές των υποδοχέων **H₂** (π.χ., σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη, ρανιτιδίνη) για την αντιμετώπιση στομαχικού ή **εντερικού έλκους** ή **για την ανακούφιση από καούρες που οφείλονται σε παλινδρόμηση οξέων**. **Μην πάρετε αυτά τα φάρμακα** κατά τη διάρκεια των 12 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- οποιαδήποτε φάρμακα για την αντιμετώπιση της **HIV λοίμωξης**
- ριφαμπουτίνη, για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (TB) και άλλων **βακτηριακών λοιμώξεων**. Αν παίρνετε ριφαμπουτίνη, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να σας δώσει μια επιπλέον δόση ριλπιβιρίνης για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Juluca»)
- αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της **ελονοσίας**
- κλαριθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη, για την αντιμετώπιση **βακτηριακών λοιμώξεων**
- μεθαδόνη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιούχα
- ετεξιλική δαβιγατράνη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη **θρόμβων στο αίμα**

→**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετα τσεκ-απ.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

→ **Η χρήση του Juluca δεν συνιστάται. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.**

Θηλασμός

Οι γυναίκες που είναι οροθετικές στον HIV δεν πρέπει να θηλάζουν, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Juluca μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε:

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Juluca **μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη, κούραση ή υπνηλία** ή να άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εκτός εάν είσαστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Juluca περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Juluca

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση του Juluca είναι **ένα δισκίο μία φορά την ημέρα**. Το Juluca **πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα**. Το γεύμα είναι σημαντικό για να επιτευχθούν τα σωστά επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό σας. Ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες θρεπτικό ρόφημα δεν υποκαθιστά το γεύμα.
- Μην μασάτε, θρυμματίζετε ή κόβετε το δισκίο για να διασφαλιστεί η λήψη της πλήρους δόσης.

Ριφαμπουτίνη

Η ριφαμπουτίνη, ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, μπορεί να μειώσει την ποσότητα του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνει λιγότερο αποτελεσματικό.

Αν παίρνετε ριφαμπουτίνη, ο γιατρός μπορεί να πρέπει να σας δώσει μια επιπλέον δόση ριλπιβιρίνης. Να παίρνετε το δισκίο της ριλπιβιρίνης την ίδια στιγμή με το δισκίο του Juluca.

→ Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη ριφαμπουτίνης μαζί με το Juluca.

Αντιόξινα φάρμακα

Τα αντιόξινα, για την αντιμετώπιση δυσπεψίας και καύσου, μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα οξέα μαζί με το Juluca.

Συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου ή πολυβιταμίνες

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες μπορούν να σταματήσουν την απορρόφηση του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Juluca. Το Juluca πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα.

Αν δεν μπορείτε να πάρετε αυτά τα συμπληρώματα την ίδια στιγμή με το Juluca, μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου, συμπληρωμάτων σιδήρου ή πολυβιταμινών μαζί με το Juluca.

Ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ (π.χ., σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη, ρανιτιδίνη)

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ μπορούν να σταματήσουν την απορρόφηση του Juluca στον οργανισμό σας και να το κάνουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε αυτά τα φάρμακα κατά τη διάρκεια των 12 ωρών πριν τη λήψη του Juluca ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη αυτών των φαρμάκων μαζί με το Juluca.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Juluca από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Juluca, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Juluca.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Juluca

Εάν το αντιληφθείτε εντός 12 ωρών από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Juluca, πρέπει να πάρετε το δισκίο το συντομότερο δυνατό. Το δισκίο Juluca πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Εάν το αντιληφθείτε μετά από 12 ώρες, τότε παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση και πάρτε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως.

→**Μην πάρετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μικρότερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Juluca, πάρτε ένα άλλο δισκίο μαζί με ένα γεύμα. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Juluca, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Juluca χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη του Juluca για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην διακόψετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους, **επομένως είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Juluca περιέχει dolutegravir. Το dolutegravir μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Αυτή είναι μια μη συχνή (μπορεί να εμφανιστεί σε 1 στα 100 άτομα) αντίδραση σε άτομα που λαμβάνουν dolutegravir. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- δερματικό εξάνθημα
- υψηλή θερμοκρασία (*πυρετός*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- οίδημα, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- μυαλγίες ή αρθραλγίες

→ **Επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξάγει εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Juluca.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- διάρροια
- τάση προς έμετο (*ναυτία*)
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράσες)
- αύξηση της χοληστερόλης
- αύξηση της παγκρεατικής αμυλάσης (ένα πεπτικό ένζυμο).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα:**

- απώλεια όρεξης
- εξάνθημα
- φαγούρα (*κνησμός*)
- έμετος
- στομαχικό (*κοιλιακό*) άλγος ή δυσφορία
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- υπνηλία
- διαταραχές του ύπνου
- αφύσικα όνειρα
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- κατάθλιψη (αίσθημα βαθιάς θλίψης και αναξιοσύνης)
- καταθλιπτική διάθεση
- άγχος
- ξηροστομία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση του επιπέδου των ενζύμων που παράγονται στους μύες (κρεατινοφωσφοκινάση)
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία εμπλέκονται στην πήξη του αίματος
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- μείωση της αιμοσφαιρίνης
- αύξηση των τριγλυκεριδίων (ένα είδος λιπιδίων)
- αύξηση της λιπάσης (ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη διάσπαση του λίπους)
- αύξηση της χολερυθρίνης (μια εξέταση της ηπατικής λειτουργίας) στο αίμα σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα:**

- αλλεργική αντίδραση (*υπερευαισθησία*) (βλέπε «αλλεργικές αντιδράσεις» πιο πάνω σε αυτή την παράγραφο)
- φλεγμονή του ήπατος (*ηπατίτιδα*)
- αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορές (ιδίως σε ασθενείς οι οποίοι είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας στο παρελθόν)
- πόνος στις αρθρώσεις
- πόνος στους μύες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1.000 άτομα:**

- ηπατική ανεπάρκεια (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα στο δέρματος και του λευκού τμήματος των ματιών ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα)

Μη γνωστές

Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα:

- σημεία ή συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, π.χ., πυρετός, ρίγη, εφιδρώσεις (*σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης*)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα άτομα που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV μπορεί να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Μπορεί να

παρουσιαστούν συμπτώματα λοίμωξης, προκαλούμενα από παλιές, σιωπηρές λοιμώξεις που ενεργοποιούνται ξανά καθώς τις καταπολεμά ο οργανισμός. Στα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνονται **πυρετός** μαζί με ορισμένα από τα ακόλουθα:

- πονοκέφαλος
- στομαχικό άλγος
- δυσκολία στην αναπνοή.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται δυνατότερο, μπορεί επίσης να επιτευθεί σε υγιές ιστό του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (πολύ γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός) ή τρόμος
- υπερδραστικότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος.

Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης του οστού. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινοπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- ενοχλήσεις και πόνος στις αρθρώσεις (κυρίως στο ισχίο, στο γόνατο ή στον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Juluca

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη αυτού του φαρμάκου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Juluca

- Οι δραστικές ουσίες είναι το dolutegravir και η ριλπιβιρίνη. Κάθε δισκίο περιέχει dolutegravir sodium που ισοδυναμεί με 50 mg dolutegravir και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη (K29/32), νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο, στεατυλοφουμαρικό νάτριο, μονοϋδρική λακτόζη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, ποβιδόνη (K30), πολυσορβικό 20, πυριτιοποιημένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, πολυβινυλική αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εμφάνιση του Juluca και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Juluca είναι ροζ, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία με χαραγμένο «SV J3T» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε φιάλες με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αφυγραντικό για την ελάττωση της υγρασίας. Μετά το άνοιγμα της φιάλης, διατηρήστε το αφυγραντικό εντός της φιάλης και μην το αφαιρέσετε.

Διατίθενται επίσης πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Ολλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba Τέλ/Tel: + 32 (0)10 85 65 00	Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com
България	Luxembourg/Luxemburg

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.