

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Juluca 50 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg și clorhidrat de rilpivirină, echivalent cu rilpivirină 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 52 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimat).

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare roz, de aproximativ 14 x 7 mm, marcate cu 'SV J3T' pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Juluca este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 <50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil timp de minimum șase luni, care nu au antecedente de eșec virusologic și rezistență cunoscută sau suspicionată la inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază sau la inhibitori de integrază (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Dolutegravir/rilpivirină trebuie prescris de medici cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doze

Doza recomandată de Juluca este un comprimat administrat o dată pe zi. Comprimatul trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

În cazurile în care este indicată întreruperea sau ajustarea dozei pentru una dintre substanțele active, sunt disponibile medicamente separate care conțin dolutegravir sau rilpivirină (vezi pct. 4.5). În aceste cazuri, medicul trebuie să recurgă la Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Juluca, acesta trebuie să ia doza omisă împreună cu alimente cât mai curând posibil, cu condiția ca administrarea următoarei doze să nu fie necesară în următoarele 12 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în următoarele 12 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și va urma schema obișnuită de tratament.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 4 ore de la administrarea dolutegravir/rilpivirină, este necesară administrarea unei alte doze de dolutegravir/rilpivirină împreună cu alimente. Dacă pacientul prezintă vărsături într-un interval mai mare de 4 ore după administrarea dolutegravir/rilpivirină, pacientul nu trebuie să ia o altă doză de dolutegravir/rilpivirină până la administrarea următoarei doze programate în mod obișnuit.

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea Juluca la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi conform cărora pacienții vârstnici ar necesita o doză diferită față de pacienții adulți mai tineri (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, dolutegravir/rilpivirină trebuie utilizat cu prudență, deoarece concentrațiile plasmatice ale rilpivirinei pot fi crescute ca urmare a disfuncției renale (vezi pct. 4.5 și 5.2). Nu sunt disponibile date privind subiecții tratați prin dializă, deși nu este de așteptat ca hemodializa sau dializa peritoneală să afecteze expunerea la dolutegravir sau rilpivirină (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child-Pugh clasa A sau B). Dolutegravir/rilpivirină trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C); așadar nu se recomandă utilizarea dolutegravir/rilpivirină la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Juluca la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile la momentul actual sunt prezentate la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală

Juluca trebuie administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Se recomandă ca pacientul să înghită comprimatul filmat întreg, cu apă, fără a-l mesteca sau sfărâma.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente:

- fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină);
- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină;
- rifampicină, rifapentină;
- inhibitori ai pompei de protoni, precum omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- dexametazonă administrată sistemic, exceptând tratamentul cu doză unică;
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

În cursul tratamentului cu dolutegravir au fost raportate reacții de hipersensibilitate și acestea s-au caracterizat prin erupții cutanate tranzitorii, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție de organ, inclusiv reacții hepatice severe. Tratamentul cu dolutegravir/rilpivirină trebuie întrerupt imediat în

cazul în care apar semne sau simptome ale unor reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate tranzitorii severe sau erupții cutanate tranzitorii însoțite de creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, incluzând monitorizarea valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice și bilirubinemia. Temporizarea întreruperii tratamentului cu dolutegravir/rilpivirină după instalarea hipersensibilității poate avea drept consecință o reacție alergică potențial letală.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate apărea o creștere a greutății corporale și a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial legate de controlul bolii și de stilul de viață. În cazul lipidelor și greutății, în unele cazuri, există dovezi pentru un efect indus de tratament. Pentru monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale lipidelor și a glicemiei se vor lua în considerare ghidurile stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Dislipidemiile trebuie abordate terapeutic după cum este adecvat din punct de vedere clinic.

Cardiovascular

Administrarea unor doze mai mari decât cele terapeutice (75 mg și 300 mg o dată pe zi) de rilpivirină a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc pe electrocardiogramă (ECG) (vezi pct. 4.5 și 5.1). Administrarea dozei recomandate de rilpivirină 25 mg o dată pe zi nu este asociată cu un efect clinic relevant asupra intervalului QTc. Dolutegravir/rilpivirină trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente cu medicamente cunoscute ca fiind asociate cu riscul de apariție a torsadei vârfurilor.

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că terapia cu dolutegravir/rilpivirină nu vindecă infecția cu HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a unor medici cu experiență în tratarea acestor boli asociate infecției cu HIV.

Osteonecroză

Deși etiologia este considerată a fi plurifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, bifosfonați, consumul de alcool, imunosupresia severă, un indice ridicat de masă corporală), au fost raportate cazuri de osteonecroză la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să solicite asistență medicală dacă prezintă disconfort articular persistent și dureri articulare, rigiditate articulară sau dificultate la mișcare.

Pacienți cu hepatită virală B sau C

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la pacienții care prezintă infecție concomitentă cu virusul hepatitei B. Medicii trebuie să consulte ghidurile terapeutice actuale pentru abordarea terapeutică a infecției cu HIV la pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic B. Sunt disponibile date limitate la pacienții care prezintă infecție concomitentă cu virusul hepatitei C. La pacienții care prezintă infecție concomitentă cu virusul hepatitei C și la care se administrează dolutegravir și rilpivirină s-a observat o incidență mai mare a creșterii valorilor pentru rezultatele testelor biochimice de evaluare a funcției hepatice (gradul 1), comparativ cu cei care nu au prezentat infecție concomitentă. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice la pacienții care prezintă infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C.

Interacțiuni cu alte medicamente

Dolutegravir/rilpivirină nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV (vezi pct. 4.5).

Juluca nu trebuie administrat concomitent cu niciun alt medicament pe bază de dolutegravir sau rilpivirină, cu excepția administrării concomitente cu rifabutină (vezi pct. 4.5).

Antagoniști ai receptorilor H_2

Dolutegravir/rilpivirină nu trebuie administrat concomitent cu antagoniști ai receptorilor H_2 . Se recomandă ca aceste medicamente să fie administrate cu 12 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea dolutegravir/rilpivirină (vezi pct. 4.5).

Medicamente antiacide

Dolutegravir/rilpivirină nu trebuie administrat concomitent cu medicamente antiacide. Se recomandă ca aceste medicamente să fie administrate cu 6 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea dolutegravir/rilpivirină (vezi pct. 4.5).

Suplimente și multivitamine

Suplimentele de calciu sau de fier sau multivitaminele trebuie administrate concomitent cu dolutegravir/rilpivirină, împreună cu alimente. În cazul în care suplimentele de calciu sau de fier sau multivitaminele nu pot fi administrate concomitent cu dolutegravir/rilpivirină, se recomandă ca aceste suplimente să fie administrate cu 6 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea dolutegravir/rilpivirină (vezi pct. 4.5).

Metformină

Administrarea dolutegravir a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de metformină. Se va avea în vedere o ajustare a dozei de metformină la inițierea și încetarea administrării concomitente a dolutegravir/rilpivirină cu metformină, pentru a menține controlul glicemiei (vezi pct. 4.5).

Metformina este eliminată pe cale renală și, prin urmare, este importantă monitorizarea funcției renale în timpul administrării concomitente cu dolutegravir/rilpivirină. Această administrare concomitentă poate crește riscul de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată (stadiul 3a al clearance-ului creatininei [ClCr] 45-59 ml/minut) și se recomandă o abordare prudentă. Este foarte important să se ia în considerare scăderea dozei de metformină.

Sindrom de reconstituire imună

La pacienții cu infecție cu HIV care prezintă deficiență imună severă la momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu patogeni oportuniști, care poate cauza afecțiuni grave sau agravarea simptomelor. Astfel de reacții au fost observate, de regulă, în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Retinita cu Citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia pneumocistică constituie exemple elocvente. Orice simptome de natură inflamatorie trebuie evaluate și, atunci când este necesar, trebuie instituit un tratament. În contextul reactivării imune a fost raportată, de asemenea, apariția tulburărilor autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la debut este mai variabil și aceste evenimente pot apărea la multe luni de la inițierea tratamentului.

Excipienți

Juluca conține lactoză. La pacienții cu tulburări ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție glucoză-galactoză nu trebuie să se administreze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Juluca este conceput pentru a fi utilizat ca regim complet pentru tratamentul infecției cu HIV-1 și nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV. Prin urmare, nu sunt furnizate informațiile privind interacțiunile cu alte medicamente antiretrovirale. Juluca conține dolutegravir și rilpivirină, de aceea orice interacțiune medicamentoasă identificată în cazul acestor substanțe active este relevantă pentru Juluca. Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravir și rilpivirinei

Dolutegravir este eliminat în principal prin metabolizare de către uridin difosfat glucuronoziltransferază (UGT)1A1. Dolutegravir este, de asemenea, un substrat al UGT1A3, UGT1A9, al citocromului P450 (CYP) 3A4, al glicoproteinei P (P-gp) și proteinei de rezistență la tratament în cancerul mamar (BCRP); prin urmare, medicamentele care induc aceste enzime pot determina scăderea concentrației plasmatice a dolutegravirului și pot reduce efectul terapeutic al dolutegravir (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu alte medicamente care inhibă aceste enzime pot crește concentrația plasmatică a dolutegravirului (vezi Tabelul 1).

Absorbția dolutegravir este redusă de anumite medicamente antiacide (vezi Tabelul 1).

Rilpivirina este metabolizată în principal prin intermediul enzimelor CYP3A. Medicamentele care induc sau inhibă enzimele CYP3A pot, astfel, influența clearance-ul rilpivirinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu medicamentele care induc enzimele CYP3A poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, ceea ce ar putea reduce efectul terapeutic al dolutegravir/rilpivirină (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu medicamentele care inhibă enzimele CYP3A poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei (vezi Tabelul 1). La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, dolutegravir/rilpivirină în asociere cu un inhibitor puternic al CYP3A trebuie utilizat numai dacă beneficiul depășește riscul (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu medicamentele care determină creșterea pH-ului gastric poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină, care ar reduce, posibil, efectul terapeutic al dolutegravir/rilpivirină.

Efectul dolutegravir și al rilpivirinei asupra farmacocineticii altor medicamente

Pe baza datelor *in vivo* și/sau *in vitro*, se estimează că dolutegravir nu influențează farmacocinetica medicamentelor care constituie substraturi ale unor enzime majore sau proteine transportoare cum sunt CYP3A4, CYP2C9 și glicoproteina P (pentru mai multe informații vezi pct. 5.2).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorul cationic organic renal de tip 2 (OCT2) și transportorul de extruziune multi-drog și pentru toxine (MATE-1). *In vivo*, s-a observat la pacienți o scădere a clearance-ului creatininei cu 10-14 % (fracția secretoare este dependentă de transportul OCT2 și MATE-1). *In vivo*, dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor a căror excreție depinde de OCT2 și/sau MATE-1 (de exemplu: fampridina [cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină], metformina) (vezi Tabelul 1 și pct. 4.3 și 4.4).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorii de recaptare renală, transportorii de anioni organici (OAT1) și OAT3. Având în vedere lipsa efectului asupra farmacocineticii *in vivo* a substratului OAT pentru tenofovir, inhibarea *in vivo* a OAT1 este puțin probabilă. Inhibarea *in vivo* a OAT3 nu a fost studiată. Dolutegravir poate crește concentrația plasmatică a medicamentelor a căror excreție este dependentă de OAT3.

Este improbabil ca doza de rilpivirină 25 mg administrată o dată pe zi să exercite un efect clinic relevant asupra expunerii la medicamente metabolizate de enzimele CYP.

Rilpivirina inhibă glicoproteina P *in vitro* (CI₅₀ este 9,2 μM). În cadrul unui studiu clinic, rilpivirina nu a influențat în mod semnificativ profilul farmacocinetic al digoxinei. Cu toate acestea, nu se poate exclude complet faptul că rilpivirina poate crește expunerea la alte medicamente transportate de glicoproteina P, care sunt mai sensibile la inhibarea intestinală a glicoproteinei P, de exemplu etexilatul de dabigatran.

Rilpivirina este un inhibitor *in vitro* al transportorului MATE-2K, în condițiile unei CI₅₀ cu valori < 2,7 nM. Implicațiile clinice ale acestor date sunt actualmente necunoscute.

Tabelul interacțiunilor medicamentoase

În Tabelul 1 sunt prezentate anumite interacțiuni medicamentoase recunoscute și teroretice între dolutegravir, rilpivirină și medicamente administrate concomitent. (creșterea este indicată ca “↑”, scăderea ca “↓”, lipsa modificării ca “↔”, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ca “ASC”, concentrația plasmatică maximă observată ca “C_{max}”, concentrația plasmatică minimă observată ca “C_{min}” concentrația la sfârșitul intervalului de dozare ca “C_τ”).

Tabelul 1: Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Substanțe active antivirale		
Tenofovir disoproxil/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Tenofovir disoproxil/ rilpivirină ^{1,2}	Tenofovir ↔ Rilpivirină ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Tenofovir ASC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Tenofovir alafenamidă/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	
Tenofovir alafenamidă/ rilpivirină ¹	Rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Lamivudină/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Lamivudină/ rilpivirină	Rilpivirină ↔ (Nu s-a studiat)	
Entecavir/ dolutegravir Entecavir/ rilpivirină	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Daclatasvir/ Dolutegravir ¹ Daclatasvir/ Rilpivirină	Dolutegravir ↔ ASC ↑ cu 33% C _{max} ↑ cu 29% C _τ ↑ cu 45% Daclatasvir ↔ Rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Simeprevir/ Dolutegravir Simeprevir/ Rilpivirină	Dolutegravir ↔ Rilpivirină ↔ ASC ↔ C _{min} ↑ cu 25% C _{max} ↔ Simeprevir ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ cu 10%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Sofosbuvir / Dolutegravir ¹ Sofosbuvir / Rilpivirină	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C _{max} ↑ cu 21% Metabolitul sofosbuvir GS-331007 ↔ ASC ↔ C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutegravir ¹ Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirină	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ↔ ASC ↓ cu 5% C _{min} ↓ cu 7% C _{max} ↓ cu 3%	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
	Ledipasvir ↔ ASC ↑ cu 2% C _{min} ↑ cu 2% C _{max} ↑ cu 1% Sofosbuvir ↔ ASC ↑ cu 5% C _{max} ↓ cu 4% Metabolitul sofosbuvir GS-331007 ↔ ASC ↑ cu 8% C _{min} ↑ cu 10% C _{max} ↑ cu 8%	
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir ¹ Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirină	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) ASC rilpivirină ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C _{max} ↔ Metabolitul sofosbuvir GS-331007 ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpatasvir ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ribavirină/ Dolutegravir Ribavirină/Rilpivirină	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alte substanțe active		
<i>Antiaritmice</i>		
Digoxină/ Dolutegravir Digoxină/ Rilpivirină ¹	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ↔ Digoxină ASC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ ASC ↓ cu 49%	Inductorii metabolici pot reduce în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale dolutegravir/rilpivirinei, având drept rezultat pierderea efectului terapeutic. Administrarea

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Carbamazepină/ Rilpivirină	C_{max} ↓ cu 33% C_{τ} ↓ cu 73% Rilpivirină↓ Nu s-a studiat. Sunt estimate scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (inducerea enzimelor CYP3A).	concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu acești inductori metabolici este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nu s-a studiat. Se estimează o scădere ca urmare a inducerii enzimelor UGT1A și CYP3A, o reducere similară a expunerii observate cu carbamazepină.	Inductorii metabolici pot reduce în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale dolutegravir/rilpivirinei, având drept rezultat pierderea efectului terapeutic. Administrarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu acești inductori metabolici este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină Fenitoină Fenobarbital/ Rilpivirină	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Se estimează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei (inducerea enzimelor CYP3A).	
Antifungice derivate de azol		
Ketoconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ketoconazol/ Rilpivirină ^{1,2}	Rilpivirină ASC ↑ cu 49% C_{min} ↑ cu 76% C_{max} ↑ cu 30% (inhibarea enzimelor CYP3A). Ketoconazol ASC ↓ cu 24% C_{min} ↓ cu 66% C_{max} ↔ (inducerea enzimelor CYP3A ca urmare a dozei ridicate de rilpivirină utilizată în studiu).	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei..
Fluconazol Itraconazol	Rilpivirină ↑ Nu s-a studiat. Poate determina o creștere a	

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Rilpivirină	concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei (inhibarea enzimelor CYP3A).	
Produse pe bază de plante		
Sunătoare/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nu s-a studiat. Se estimează o scădere ca urmare a inducerii enzimelor UGT1A1 și CYP3A, o reducere similară a expunerii carbamazepinei.	Administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. Aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului terapeutic al dolutegravir/rilpivirină. Administrarea dolutegravir/rilpivirină împreună cu sunătoare este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Sunătoare/ Rilpivirină	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Sunt estimate scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei (inducerea enzimelor CYP3A).	
Blocante ale canalelor de potasiu		
Fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină) / Dolutegravir	Fampridină ↑	Administrarea concomitentă cu dolutegravir are potențialul de a cauza crize convulsive, din cauza concentrației plasmatice crescute a fampridinei prin intermediul inhibării transportorului OCT2; administrarea concomitentă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă a fampridinei cu dolutegravir/rilpivirină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Inhibitori ai pompei de protoni		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. Aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului terapeutic al dolutegravir/rilpivirină. Administrarea dolutegravir/rilpivirină împreună cu inhibitori ai pompei de protoni este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Omeprazol/ Rilpivirină ^{1,2}	Rilpivirină ASC ↓ cu 40% C _{min} ↓ cu 33% C _{max} ↓ cu 40% (absorbție redusă ca urmare a creșterii pH gastric).	
	Omeprazol ASC ↓ cu 14% C _{min} NA C _{max} ↓ cu 14%	
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Se estimează	

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Esomeprazol/ Rilpivirină	scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (absorbție scăzută ca urmare a creșterii pH gastric).	
Antagoniști ai receptorului H2		
Famotidină Cimetidină Nizatidină Ranitidină/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Administrarea dolutegravir/rilpivirină în asociere cu antagoniști ai receptorului H2 trebuie utilizată cu o deosebită prudență. Trebuie utilizați doar antagoniști ai receptorului H2 care pot fi administrați în doză unică zilnic.
Famotidină/ Rilpivirină ^{1,2} Doză unică de 40 mg administrată cu 12 ore înainte de rilpivirină	Rilpivirină ASC ↓ cu 9% C _{min} NA C _{max} ↔	Antagoniștii receptorului H2 trebuie administrați la intervale de timp suficient de mari față de administrarea dolutegravir/rilpivirină (la minimum 4 ore după sau cu 12 ore înainte)
Famotidină/ Rilpivirină ^{1,2} Doză unică de 40 mg administrată cu 2 ore înainte de rilpivirină	Rilpivirină ASC ↓ cu 76% C _{min} NA C _{max} ↓ cu 85% (absorbție scăzută ca urmare a creșterii pH gastric).	
Famotidină/ Rilpivirină ^{1,2} Doză unică de 40 mg administrată la 4 ore după administrarea de rilpivirină	Rilpivirină ASC ↑ cu 13% C _{min} NA C _{max} ↑ cu 21%	
Cimetidină Nizatidină Ranitidină/ Rilpivirină	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Se estimează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (absorbție scăzută ca urmare a creșterii pH gastric).	
Antiacide și suplimente		
Antiacide (de exemplu hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu și/sau carbonat de calciu)/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ ASC ↓ cu 74% C _{max} ↓ cu 72% C ₂₄ ↓ cu 74% (Fixare complexă pe ioni polivalenți).	Administrarea dolutegravir/rilpivirină în asociere cu antiacide trebuie utilizată cu o deosebită prudență. Medicamentele antiacide trebuie administrate la intervale de timp suficient de mari față de administrarea dolutegravir/rilpivirină (cu minimum 6 ore înainte sau la 4 ore după).
Antiacide (de exemplu hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu și/sau carbonat de calciu)/ Rilpivirină	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Se estimează creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (absorbție scăzută ca urmare a creșterii pH-ului gastric).	

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Suplimente de calciu/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ ASC ↓ cu 39% C _{max} ↓ cu 37% C ₂₄ ↓ cu 39% (Fixare complexă pe ioni polivalenți).	Administrarea dolutegravir/rilpivirină în asociere cu suplimente trebuie utilizată cu o deosebită prudență. Suplimentele de calciu, suplimentele de fier sau multivitaminele trebuie administrate concomitent cu dolutegravir/rilpivirină, împreună cu alimente. În cazul în care suplimentele de calciu, suplimentele de fier sau multivitaminele nu pot fi administrate simultan cu dolutegravir/rilpivirină, aceste suplimente trebuie administrate la intervale de timp suficient de mari față de administrarea dolutegravir/rilpivirină (cu minimum 6 ore înainte sau la 4 ore după).
Suplimente de fier/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ ASC ↓ cu 54% C _{max} ↓ cu 57% C ₂₄ ↓ cu 56% (Fixare complexă pe ioni polivalenți).	
Multivitamine/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ ASC ↓ cu 33% C _{max} ↓ cu 35% C ₂₄ ↓ cu 32% (Fixare complexă pe ioni polivalenți).	
Corticosteroizi		
Prednison/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ ASC ↑ cu 11% C _{max} ↑ cu 6% C _τ ↑ cu 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Prednison/ Rilpivirină	Rilpivirină ↔ (Nu s-a studiat)	
Dexametazonă/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. Aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului terapeutic al dolutegravir/rilpivirină. Utilizarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu dexametazona administrată sistemic este contraindicată (cu excepția dexametazonei în doză unică) vezi pct. 4.3. Trebuie avute în vedere opțiunile alternative, mai ales în cazul utilizării pe termen lung.
Dexametazonă/ Rilpivirină (administrate sistemic, cu excepția utilizării în doză unică)	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Se estimează scăderi dependente de doză ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (inducerea enzimelor CYP3A).	
Antidiabetice		
Metformină/ Dolutegravir ¹	Metformină ↑ ASC ↑ cu 79% C _{min} NA C _{max} ↑ cu 66%	Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de metformină la inițierea și oprirea administrării concomitente a dolutegravir/rilpivirină împreună cu metformină, în scopul de a menține controlul glicemiei. La pacienții cu insuficiență renală moderată, trebuie avută în vedere ajustarea dozei de metformină în cazul administrării concomitente cu dolutegravir, din cauza riscului crescut de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată, ca urmare a concentrației plasmatice crescute de metformină (vezi pct. 4.4).
Metformină/ Rilpivirină ¹	Metformină ASC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Antimicobacteriene		
Rifampicină/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ ASC ↓ cu 54%	Administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. Aceasta poate avea ca rezultat

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Rifampicină/ Rilpivirină ^{1,2}	C_{max} ↓ cu 43% C_{τ} ↓ cu 72% (inducerea enzimelor UGT1A1 și CYP3A). Rilpivirină ASC ↓ cu 80% C_{min} ↓ cu 89% C_{max} ↓ cu 69% (inducerea enzimelor CYP3A). Rifampicină ASC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicină ASC ↓ cu 9% C_{min} NA C_{max} ↔	pierderea efectului terapeutic al dolutegravir/rilpivirină. Administrarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu rifampicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină/ Dolutegravir ¹ Rifabutină/ Rilpivirină ¹ 300 mg o dată pe zi ² 300 mg o dată pe zi (+ rilpivirină 25 mg o dată pe zi) 300 mg o dată pe zi (+ rilpivirină 50 mg o dată pe zi)	Dolutegravir ↔ ASC ↓ cu 5% C_{max} ↑ cu 16% C_{τ} ↓ cu 30% (inducerea enzimelor UGT1A1 și CYP3A). Rifabutină ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-O-dezacetil de-rifabutină ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Rilpivirină ASC ↓ cu 42% C_{min} ↓ cu 48% C_{max} ↓ cu 31% Rilpivirină ASC ↑ cu 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ cu 43%* * comparativ cu doza de rilpivirină 25 mg administrată o dată pe zi în monoterapie (inducerea enzimelor CYP3A).	Este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (inducerea enzimelor CYP3A). În cazul administrării concomitente a Juluca împreună cu rifabutină, este necesară administrarea suplimentară a unui comprimat de 25 mg rilpivirină pe zi, la aceeași oră cu Juluca, pe durata administrării concomitente a rifabutinei (pentru această ajustare a dozei este disponibilă o formă farmaceutică separată a rilpivirinei, vezi pct. 4.2) .
Rifapentină/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat)	Administrarea concomitentă poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Rifapentină/ Rilpivirină	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Se estimează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.	de rilpivirină. Aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului terapeutic al dolutegravir/rilpivirină (inducerea enzimelor CYP3A). Administrarea concomitentă a dolutegravir/rilpivirină împreună cu rifapentina este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antimalarice		
Artemether /lumefantrină/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Administrarea dolutegravir/rilpivirină concomitent cu artemether /lumefantrină trebuie utilizată cu precauție.
Artemether / lumefantrină/ rilpivirină	Rilpivirină ↓ Nu s-a studiat. Se estimează o expunere crescută la rilpivirină (inducerea enzimelor CYP3A).	
Atovaquonă/ proguanil/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei
Atovaquonă/ proguanil/ rilpivirină	Rilpivirină ↔ (Nu s-a studiat).	
Antibiotic macrolide		
Claritromicină Eritromicină /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat)	În situațiile în care este posibil, trebuie avute în vedere opțiuni alternative, precum azitromicina.
Claritromicină Eritromicină /Rilpivirină	Rilpivirină ↑ Nu s-a studiat. Se estimează o expunere crescută la rilpivirină (inhibarea enzimelor CYP3A).	
Contraceptive orale		
Etinil estradiol (EE) ¹ și norelgestromină (NGMN) ¹ / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC ↑ cu 3% C _{max} ↓ cu 1% NGMN ↔ ASC ↓ cu 2% C _{max} ↓ cu 11%	Dolutegravir sau rilpivirina nu au modificat concentrațiile plasmatice ale etinilestradiolului și norelgestrominei (dolutegravir) sau noretindronei (rilpivirină) într-o măsură relevantă clinic. În cazul administrării concomitente cu Juluca nu este necesară ajustarea dozelor de contraceptive orale.
Etinil estradiol (EE) ¹ și noretindronă ¹ / Rilpivirină	Rilpivirină ↔* EE ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ cu 17% Noretindronă ↔	

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
	ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *în funcție de grupurile de control istoric.	
Analgezice		
Metadonă/ Dolutegravir ¹ Metadonă / Rilpivirină ¹	Dolutegravir ↔ Metadonă ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% Cτ ↓ cu 1% Rilpivirină: ASC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) metadonă: ASC: ↓ cu 16% C _{min} : ↓ cu 22% C _{max} : ↓ cu 14% *în funcție de grupurile de control istoric.	La inițierea administrării concomitente a dolutegravir/rilpivirină împreună cu metadona nu sunt necesare ajustări ale dozei. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea clinică, întrucât, la unii pacienți, este posibil să fie necesară ajustarea tratamentului de întreținere cu metadonă.
Paracetamol/ Dolutegravir Paracetamol / Rilpivirină ^{1,2}	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ASC ↔ C _{min} ↑ cu 26% C _{max} ↔ Paracetamol ASC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Anticoagulante		
Etexilat de dabigatran / Dolutegravir Etexilat de dabigatran/ Rilpivirină	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ↔ Nu s-a studiat. Etexilat de dabigatran ↑ Nu poate fi exclus un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice ale dabigatran (inhibarea Gp-P intestinale).	Administrarea dolutegravir/rilpivirină conomitent cu etexilatul de dabigatran trebuie efectuată cu precauție.
Inhibitori ai HMG CO-A reductazei		
Atorvastatină/ Dolutegravir Atorvastatină/ Rilpivirină ^{1,2}	Dolutegravir ↔ (Nu s-a studiat) Rilpivirină ASC ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
	$C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \downarrow$ cu 9% Atorvastatină $ASC \leftrightarrow$ $C_{min} \downarrow$ cu 15% $C_{max} \uparrow$ cu 35%	
<i>Inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil / Dolutegravir Sildenafil/ Rilpivirină ^{1,2}	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirină $ASC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Sildenafil $ASC \leftrightarrow$ C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	Nu este necesară ajustarea dozei.
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirină	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nu s-a studiat) Rilpivirină $\leftrightarrow$ (Nu s-a studiat)	Nu este necesară ajustarea dozei..

¹ Interacțiunea dintre dolutegravir și/sau rilpivirină și medicamentul respectiv a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic. Toate celelalte interacțiuni medicamentoase sunt prezise.

² Acest studiu privind interacțiunile medicamentoase a fost efectuat în prezența unei doze mai mari decât doza recomandată de rilpivirină, evaluând astfel efectul maxim al medicamentului administrat concomitent.

NA = Nu este cazul

Medicamentele care determină prelungirea intervalului QT

Sunt disponibile date limitate cu privire la potențialul unei interacțiuni farmacodinamice între rilpivirină și medicamente care determină prelungirea intervalului QTc pe ECG. În cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși, s-a demonstrat că dozele de rilpivirină mai mari decât cele terapeutice (75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi) determină prelungirea intervalului QTc pe ECG (vezi pct. 5.1). Dolutegravir/rilpivirină trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente cu un medicament cu risc cunoscut de torsadă a vârfurilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

În timpul sarcinii au fost observate cazuri de expunere mai mică la dolutegravir și rilpivirină (vezi pct. 5.1, 5.2). În studiile de faza 3, expunerea mai scăzută la rilpivirină, similară cu cea observată în cursul sarcinii, a fost asociată cu un risc crescut de eșec virusologic. Nu se recomandă utilizarea Juluca în timpul sarcinii.

Un volum mare de date provenite de la femeile gravide (mai mult de 1 000 de expuneri) nu a indicat toxicitate malformativă sau feto/neonatală asociată cu dolutegravir. Un volum scăzut de date provenite de la femeile gravide (între 300-1 000 de sarcini) nu au indicat toxicitate malformativă sau feto/neonatală a rilpivirinei.

Nu există date, sau există date limitate (mai puțin de 300 de sarcini expuse) cu privire la utilizarea acestei combinații duale în timpul sarcinii.

Siguranța și eficacitatea terapiei duble cu dolutegravir + rilpivirină nu au fost studiate în timpul sarcinii.

Două studii mari de supraveghere a rezultatelor nașterilor (mai mult de 14 000 nașteri) din Botswana (Tsepamo) și Eswatini, precum și din alte surse, nu indică un risc crescut de apariție a malformațiilor de tub neural după expunerea la dolutegravir.

Incidența defectelor de tub neural la nivelul populației generale variază între 0,5 și 1 caz la 1 000 de născuți vii (0,05-0,1%).

Datele din studiul Tsepamo nu arată vreo diferență semnificativă în ceea ce privește incidența defectelor de tub neural (0,11%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (mai mult de 9 400 de expuneri), comparativ cu mamele care au fost tratate la concepție cu regimuri antiretrovirale care nu conțineau dolutegravir (0,11%) sau comparativ cu femeile neinfectate cu HIV (0,07%).

Datele studiului Eswatini arată aceeași incidență a defectelor tubului neural (0,08%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (mai mult de 4 800 de expuneri), ca și la sugarii femeilor neinfectate cu HIV (0,08%).

Datele analizate din Registrul de sarcini cu tratament antiretroviral (RSA) din peste 1 000 de sarcini care au fost expuse în primul trimestru la tratament cu dolutegravir și între 300 și 1 000 sarcini care au fost expuse în primul trimestru la tratament cu rilpivirină, nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore atât la expunerea la dolutegravir, cât și la rilpivirină comparativ cu media generală sau cu femeile infectate cu HIV. Nu există sau există date limitate în RSA (mai puțin de 300 de expuneri în primul trimestru de sarcină) privind utilizarea dolutegravir + rilpivirină la femeile gravide.

În studiile de toxicologie reproductivă la animale cu dolutegravir, nu au fost identificate reacții adverse asupra dezvoltării, inclusiv defecte ale tubului neural. Pentru rilpivirină, studiile pe animale nu indică toxicitate reproductivă. (vezi pct. 5.3).

Dolutegravir traversează bariera placentară la om. La femeile gravide care sunt în evidență cu HIV, concentrația mediană a dolutegravir la nivelul cordonului ombilical fetal a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare în comparație cu concentrația plasmatică periferică la mamă.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele dolutegravirului asupra nou-născuților.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă rilpivirina se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au demonstrat excreția rilpivirinei în laptele matern. Dolutegravir se excretă în laptele uman în cantități mici (s-a indicat un raport mediu lapte matern/plasma maternă al dolutegravir de 0,033). Nu există suficiente informații în ceea ce privește efectele dolutegravir la nou născuți/copii mici.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Nu există date privind efectele dolutegravir asupra fertilității umane masculine sau feminine. Studiile efectuate la animale nu indică efecte clinic relevante ale dolutegravir asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Juluca nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția fatigabilității, amețelilor și somnolenței în timpul tratamentului cu substanțele active din compoziția Juluca. Trebuie să se aibă în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la Juluca atunci când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la Juluca (din studiile clinice – vezi pct. 5.1) au fost diareea (2%) și cefaleea (2%).

Cea mai severă reacție adversă asociată tratamentului cu dolutegravir (potrivit datelor agregate din studiile clinice de Faza IIb și Faza III), observate la un anumit pacient, a fost o reacție de hipersensibilitate care a inclus erupție cutanată tranzitorie și efecte hepatice severe (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Sursele de informații pentru baza de date privind siguranța includ 2 studii identice, randomizate, deschise SWORD-1 și SWORD-2 (vezi pct. 5.1), studii combinate din componente individuale și experiență după punerea pe piață.

Reacțiile adverse, considerate ca fiind cel puțin posibil asociate tratamentului cu substanțele active din compoziția Juluca din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 2, folosind criteriile de clasificare pe aparate, sisteme și organe, precum și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 2: Lista tabelară a reacțiilor adverse apărute la administrarea Juluca, pe baza datelor din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață cu Juluca și substanțele active din compoziția Juluca administrate individual

Clasificarea pe Aparare, Sisteme și Organe (ASO)	Categoria de frecvență*	Reacții adverse la medicament
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	leucopenie
		anemie
		trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	sindromul de reactivare imunologică

Clasificarea pe Aparate, Sisteme și Organe (ASO)	Categoria de frecvență*	Reacții adverse la medicament
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	hipercolesterolemie totală (în condiții de repaus alimentar) hiper-LDL-colesterolemie (în condiții de repaus alimentar)
	Frecvente	apetit alimentar scăzut hipertrigliceridemie (în condiții de repaus alimentar)
	Foarte frecvente	insomnie
	Frecvente	vise anormale depresie tulburări de somn stare depresivă anxietate
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	ideație suicidară sau tentativă de suicid (în special în cazul pacienților cu antecedente de depresie sau boli psihice), atac de panică
	Rare	sinucid finalizat (în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice)
	Foarte frecvente	cefalee amețeli
	Frecvente	somnolență
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	greață valori crescute ale amilazei pancreatice diaree
	Frecvente	dureri abdominale vărsături flatulență valori crescute ale lipazei disconfort abdominal dureri în etajul abdominal superior xerostomie
	Foarte frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor (creșteri ale alaninaminotransferazei (ALT) și/sau ale aspartataminotransferazei (AST))
	Frecvente	valori crescute ale bilirubinei
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	hepatită
	Rare	Insuficiență hepatică acută**
	Foarte frecvente	
	Frecvente	

Clasificarea pe Aparate, Sisteme și Organe (ASO)	Categoria de frecvență*	Reacții adverse la medicament
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	artralgie mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	fatigabilitate
Investigații diagnostice	Frecvente	creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), greutate crescută
* Frecvențele sunt atribuite pe baza valorilor maxime ale frecvenței observate în studiile SWORD agregate sau în studiile privind substanțele active administrate individual ** Această reacție adversă a fost identificată în perioada de supraveghere după punerea pe piață a dolutegravir administrat în asociere cu alte ARV. Încadrarea în categoria de frecvență „rare” a fost estimată pe baza rapoartelor de după punerea pe piață.		

Descrierea anumitor reacții adverse

Modificări ale rezultatelor testelor biochimice de laborator

Administrarea concomitentă de dolutegravir sau rilpivirină cu alte medicamente antiretrovirale, a fost asociată cu creșteri ale valorilor creatininemiei în prima săptămână de tratament. Creșterea valorilor creatininemiei a apărut în primele patru săptămâni de tratament cu dolutegravir/rilpivirină și s-a menținut constantă pe parcursul unei perioade de 148 săptămâni. După administrarea tratamentului timp de 148 săptămâni, a fost observată o modificare medie de 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (DS 10,4 $\mu\text{mol/l}$) față de valoarea inițială. Aceste modificări sunt corelate cu inhibarea transportului activ și nu sunt considerate ca fiind relevante clinic, întrucât nu reflectă o modificare a ratei de filtrare glomerulară.

Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate apărea o creștere a greutatei corporale și a concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au identificat semne sau simptome specifice în caz de supradozaj acut cu dolutegravir sau rilpivirină, cu excepția celor enumerate ca reacții adverse.

Abordarea terapeutică ulterioară trebuie să se conformeze indicațiilor clinice sau recomandărilor centrelor naționale de toxicologie, unde este cazul. Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu dolutegravir/rilpivirină. Dacă apare supradozajul, pacientul trebuie să beneficieze de tratament de susținere și monitorizare corespunzătoare, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a ECG (intervalul QT), după cum este necesar. Întrucât dolutegravir și rilpivirina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil să fie eliminate în mod semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR21

Mecanism de acțiune

Dolutegravir inhibă integraza HIV prin fixarea pe situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, care este esențială pentru ciclul de replicare a HIV.

Rilpivirina este un inhibitor non-nucleozidic diarilpirimidinic al reverstranscriptazei (NNRTI) HIV-1. Activitatea rilpivirinei este mediată prin intermediul inhibării non-competitive a reverstranscriptazei (RT) HIV-1. Rilpivirina nu inhibă polimerazele α , β și γ ale ADN celular uman.

Efecte farmacodinamice

Activitatea antivirală în culturi celulare

Valoarea CI_{50} (Concentrație inhibitorie 50%, Concentrația de medicament necesară pentru a inhiba replicarea virală cu 50%) pentru dolutegravir *versus* diverse tulpini de laborator, observată în cadrul culturilor primare de limfocite activate din sângele periferic (PBMC) a fost 0,5 nM, iar în cazul utilizării liniilor celulare cu limfocite T4 modificate (MT-4), a variat de la 0,7 la 2 nM. În cazul tulpinilor izolate în clinică au fost observate valori similare ale CI_{50} s fără nicio diferență majoră între subtipuri; în cadrul unei liste cu 24 tulpini HIV-1 izolate aparținând subtipurilor (cladelor) A, B, C, D, E, F și G și grupului O, valoarea medie a CI_{50} a fost 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Valoarea medie a CI_{50} pentru 3 izolate HIV-2 a fost 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

Rilpivirina a fost activă în raport cu tulpinile de laborator ale HIV-1, tipul sălbatic, la nivelul unei linii celulare de limfocite T în timpul fazei acute a infecției, în condițiile unei valori mediane a CI_{50} pentru HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirina a demonstrat o activitate limitată *in vitro* în raport cu HIV-2, în condițiile unor valori ale CI_{50} variind de la 2510 la 10830 nM.

De asemenea, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală în raport cu o listă cuprinzătoare de tulpini HIV-1 izolate primare aparținând grupului M (subtipurile A, B, C, D, F, G, H), cu valori ale CI_{50} variind de la 0,07 la 1,01 nM, precum și izolate primare aparținând grupului O, cu valori ale CE_{50} variind de la 2,88 la 8,45 nM.

Efectul proteinelor serice și al serului uman

În ser uman 100%, transferul mediu al proteinelor sub acțiunea dolutegravir a fost de 75 ori, având ca rezultat o valoare a CI_{90} de 0,064 μ g/ml ajustată în funcție de proteinemie.

În prezența glicoproteinei alfa-1-acide în concentrație de 1 mg/ml, a albuminei serice umane în concentrație de 45 mg/ml și a serului uman 50%, a fost observată o scădere a activității antivirale a rilpivirinei, demonstrată pe baza valorilor mediane ale incidentelor CI_{50} de 1,8, 39,2 și respectiv 18,5.

Rezistență

Rezistență in vitro

Studiul evoluției rezistenței *in vitro* se realizează cu ajutorul metodei pasajelor succesive pe linii celulare. În cazul dolutegravir, la utilizarea tulpinilor de laborator HIV-1 IIIB în cursul pasajelor cu durată de peste 112 zile, mutațiile selectate au apărut lent, cu substituții în pozițiile S153Y și F; aceste mutații nu au fost selectate la pacienții tratați cu dolutegravir în studiile clinice. Folosind tulpina NL432, au fost selectate mutațiile E92Q (FC, fold change, indice de variație 3) și G193E (FC 3) la nivelul integrazei. Aceste mutații au fost selectate la pacienții cu rezistență pre-existentă la raltegravir

și care au fost tratați apoi cu dolutegravir (prezentate ca mutații secundare pentru dolutegravir).

În experimentele de selecție ulterioare, în care au fost utilizate tulpini izolate în clinică aparținând subtipului B, mutația R263K a fost observată la toate cele cinci tulpini izolate (după 20 de săptămâni și în continuare). La izolatele aparținând subtipului C (n=2) și A/G (n=2), substituția integralei R263K a fost selectată la o singură tulpină izolată, iar G118R - la două tulpini izolate. R263K a fost raportată în două cazuri, la pacienți experimentați la ART, pacienți neexpuși anterior la INI, dar fără efecte asupra sensibilității dolutegravir *in vitro*. G118R reduce sensibilitatea la dolutegravir în cazul mutațiilor direcționate pe sit (FC 10), dar nu a fost detectat la pacienții cărora li s-a administrat dolutegravir în programul clinic de Faza III.

Mutațiile primare pentru raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q și T66I) nu afectează sensibilitatea *in vitro* a dolutegravir ca mutații unice. Dacă mutațiile enumerate ca mutații secundare asociate inhibitorului de integrază (pentru raltegravir/elvitegravir) sunt adăugate la aceste mutații primare (excluzând Q148) în experimentele cu tulpini mutante direcționate pe sit, sensibilitatea dolutegravir rămâne la, sau în jurul nivelului corespunzător virusului de tip sălbatic. În cazul virusurilor afectate de mutația Q148, se observă creșterea indicelui de variație a dolutegravir pe măsură ce crește numărul mutațiilor secundare. Efectul mutațiilor de tip Q148 (H/R/K) a fost, de asemenea, concordant cu efectul observat în experimentele de pasaje succesive *in vitro* cu tulpini mutante direcționate pe sit. În pasajele succesive cu tulpini mutante direcționate pe sit pentru sușa NL432, care adăpostește N155H sau E92Q, nu a fost observată selecția ulterioară a rezistenței (indice de variație nemodificat, în jurul valorii 1). În contrast, inițiind pasajele succesive cu tulpini mutante afectate de mutația Q148H (indice de variație 1), s-a acumulat o varietate de mutații secundare asociate cu raltegravir, urmate de o creștere consecutivă a indicelui de variație la valori > 10. Nu a fost determinată o valoare de referință fenotipică relevantă clinic (indice de variație vs virus de tip sălbatic); rezistența genotipică a fost un factor predictiv mai bun privind rezultatul.

În culturile celulare au fost selectate tulpini rezistente la rilpivirină, începând cu HIV-1 de tip sălbatic, având origini și subtipuri diferite, precum și HIV-1 rezistent la NNRTI. Cele mai frecvent observate substituții la aminoacizi ce s-au manifestat au inclus: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C și M230I. Rezistența la rilpivirină a fost considerată prezentă dacă indicele de variație a valorii CE₅₀ a depășit valoarea biologică de referință (biological cut-off, BCO) pentru testul respectiv.

Rezistență *in vivo*

De-a lungul perioadei de 48 de săptămâni cu date comparative, doi subiecți cărora li s-a administrat dolutegravir plus rilpivirină și doi subiecți care și-au continuat regimul lor antiretroviral actual (RAA) au prezentat eșec virusologic confirmat care a dus la criterii de retragere (EVC) în cadrul studiilor cumulate SWORD-1 (201636) și SWORD-2 (201637). În total, unsprezece subiecți cărora li s-a administrat dolutegravir plus rilpivirină au îndeplinit criteriile EVC până în săptămâna 148, vezi tabelul 3. Substituțiile asociate INNRT, E138E/A și M230M/L au fost detectate la trei și, respectiv doi subiecți în momentul retragerii.

Tabelul 3: Rezumatul Rezistenței pe Clase de Medicamente pentru Subiecții cu Eșec Virusologic Confirmat în Fazele de Comutare Timpurie și Târzie ale studiilor SWORD

Regim de tratament / Expunere la tratament (săptămâni)*	ARN HIV-1 (c/ml) (momentul în timp)		Mutație în funcție de clasa de medicamente mutație (FC)***			
			INI		INNRT	
	EVS	EVC**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Săpt24)	466 (Săpt24VNP)	G193E	G193E (1,02)	niciuna	niciuna
DTG+RPV / 47	1059771 (Săpt36)	1018 (Săpt36VNP)	niciuna	niciuna	niciuna	K101K/E (0,75)

DTG+RPV / 21	162 (Săpt64)	217 (Săpt76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Săpt64)	1174 (Săpt64VNP)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	niciuna	niciuna
DTG+RPV / 88	278 (Săpt76)	2571 (Săpt88)	niciuna	niciuna	niciuna	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Săpt88)	289 (Săpt88VNP)	ND	niciuna	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Săpt88)	225 (Săpt100)	niciuna	niciuna	niciuna	niciuna
DTG+RPV / 105	651 (Săpt100)	1105 (Săpt100VNP)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Săpt112)	230 (Săpt112VNP)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	niciuna	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Săpt136)	7247 (Săpt136VNP)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* Testarea rezistenței la momentul eşecului virusologic nu a reuşit pentru un subiect, prin urmare, detaliile nu sunt incluse în acest tabel.
** EVC a fost îndeplinit cu 2 încărcături virale consecutive după Ziua 1 ≥ 50 c/ml, al doilea fiind >200 c/ml.
*** Evaluarea la momentul inițial furnizează doar date despre genotip, nu și date despre fenotip.

RAA = regim antiretroviral actual; DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirină
EVS = criteriile eşecului virusologic suspectat; EVC = criteriile eşecului virusologic confirmat;
BL = rezultatele testului de rezistență la momentul inițial; VW = rezultatele testului de rezistență atunci când criteriile EVC au fost îndeplinite; Săpt = săptămână; VNP = vizită neprogramată;
“ND” Testarea de bază nu a fost efectuată deoarece PBMC/probele de sânge integral nu au fost colectate; “niciuna” înseamnă că nu s-a observat nicio rezistență; “NR” indică faptul că datele nu au fost raportate din cauza eşecului evaluării sau indisponibilității probei.

La pacienții neexpuși anterior la tratament și cărora li s-a administrat dolutegravir + 2 INRT în studii de Faza IIb și Faza III, nu a fost observată apariția rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază sau la clasa INRT (n=876, urmărire 48-96 săptămâni).

La pacienții cu eșec la terapiile anterioare, dar neexpuși la clasa inhibitorilor de integrază (studiul SAILING), au fost observate substituții la nivelul inhibitorului de integrază în cazul a 4/354 pacienți (urmărire 48 săptămâni) tratați cu dolutegravir, administrat în asocieră cu un regim de fond selectat de medicul investigator (background regimen, BR). Doi dintre cei patru pacienți au prezentat o substituție R263K la nivelul integrazei, cu o valoare maximă de 1,93 a indicelui de variație, un subiect a prezentat o substituție polimorfă V151V/I la nivelul integrazei, cu o valoare maximă de 0,92 a indicelui de variație, iar un subiect a prezentat mutații pre-existente la nivelul integrazei, admitându-se că a fost expus la tratament cu inhibitori de integrază sau infectat prin transmitere cu virus rezistent la inhibitori de integrază. Mutația R263K a fost, de asemenea, selectată *in vitro* (vezi mai sus).

În cadrul analizei agregate asupra rezistenței în săptămâna 48, efectuată pe baza datelor din studii de Faza III privind rilpivirina, la pacienți neexpuși anterior la tratament, 62 (din totalul de 72) de cazuri cu eșec virusologic din brațul de tratament cu rilpivirină au prezentat date privind rezistența la momentul inițial și la momentul eşecului virusologic. În această analiză, mutațiile asociate cu apariția rezistenței (resistance-associated mutations, RAM) la INNRT, care s-au manifestat în minimum 2 cazuri de eșec virusologic la rilpivirină, au fost: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y și F227C. În studiile clinice, prezența mutațiilor V90I și V189I, la momentul inițial, nu a

influențat răspunsul la tratament. Substituția E138K s-a manifestat cel mai frecvent pe parcursul tratamentului cu rilpivirină, de regulă în combinație cu substituția M184I. În cadrul analizei datelor la săptămâna 48, 31 din 62 de cazuri de eșec virusologic la rilpivirină au prezentat mutații concomitente asociate cu apariția rezistenței la INNRT și INRT; 17 din 31 de cazuri au prezentat combinația E138K și M184I. Cele mai frecvente mutații au fost identice în analizele datelor din săptămâna 48 și din săptămâna 96. În analiza datelor obținute începând cu săptămâna 48 și până în săptămâna 96, au apărut 24 (3,5%) și 14 (2,1%) cazuri suplimentare de eșec virusologic în brațele de tratament cu rilpivirină și respectiv efavirenz.

Rezistență încrucișată

Virus rezistent la INI prin mutație direcționată pe sit

Activitatea dolutegravir a fost stabilită în raport cu o listă de 60 tulpini HIV-1 rezistente la INI prin mutații direcționate pe sit (28 cu substituții unice și 32 cu 2 sau mai multe substituții). Substituțiile unice T66K, I151L și S153Y cu rezistență la INI au conferit o scădere de peste 2 ori a sensibilității la dolutegravir (interval: de 2,3 ori până la de 3,6 ori în raport cu valoarea de referință). Combinațiile substituțiilor multiple, T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R sau K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 și ale substituțiilor la E138/G140/Q148 au demonstrat o creștere de peste 2 ori a sensibilității la dolutegravir (interval: de 2,5 ori până la de 21 ori în raport cu valoarea de referință).

Virus rezistent la INNRT prin mutație direcționată pe sit

La nivelul unei liste de 67 sușe HIV-1 obținute în laborator prin tehnologie recombinantă, care prezintă o substituție a aminoacidului din pozițiile RT asociată cu rezistența la INNRT, incluzând cele mai frecvent identificate mutații K103N și Y181C, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală (indice de variație $\leq$ valoarea biologică de referință, BCO) în raport cu 64 (96%) dintre aceste sușe. Substituțiile unui singur aminoacid asociate cu pierderea sensibilității la rilpivirină au fost: K101P, Y181I și Y181V. Substituția K103N nu a generat o sensibilitate scăzută la rilpivirină în sine, însă combinația K103N cu L100I a determinat o scădere de 7 ori a sensibilității la rilpivirină. Având în vedere toate datele *in vitro* și *in vivo* disponibile, este posibil ca următoarele substituții ale unui aminoacid, în cazul în care sunt prezente la momentul inițial, să influențeze activitatea rilpivirinei: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I sau M230L.

Tulpini recombinante izolate în clinică

Șapte sute cinci tulpini izolate rezistente la raltegravir de la pacienți expuși la tratamentul cu raltegravir au fost analizate din perspectiva sensibilității la dolutegravir. Dolutegravir a prezentat un indice de variație <10 în raport cu 94% dintre cele 705 tulpini izolate în clinică.

Rilpivirina și-a menținut sensibilitatea (indice de variație $\leq$ valoarea biologică de referință, BCO) în raport cu 62% din 4786 tulpini HIV-1 recombinante izolate în clinică, rezistente la efavirenz și/sau nevirapină.

Pacienți adulți cu infecție HIV-1 neexpuși la tratament anterior

În cadrul unor analize agregate ale datelor obținute în Săptămâna 96, privind cazurile de eșec virusologic în condițiile unei viremii inițiale cu valori ≤ 100000 copii/ml și rezistență la rilpivirină ($n = 5$), subiecții au prezentat rezistență încrucișată la efavirenz ($n = 3$), etravirină ($n = 4$) și nevirapină ($n = 1$).

Efecte asupra electrocardiografei

Efectul rilpivirinei administrate în doza recomandată de 25 mg o dată pe zi asupra intervalului QTcF a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, încrucișat, controlat cu placebo și cu tratament activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi), desfășurat la 60 adulți sănătoși, la care au fost efectuate 13 determinări ale traseului ECG în decurs de 24 ore, la starea de echilibru farmacocinetic. Rilpivirina administrată în doza recomandată de 25 mg o dată pe zi nu este asociată cu un efect clinic relevant asupra QTc.

În cazul evaluării administrării de doze de rilpivirină mai mari decât cele terapeutice de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi la adulți sănătoși, valoarea medie a diferențelor maxime echivalate cu timpul (limita superioară a intervalului de încredere 95%) ale intervalului QTcF față de placebo, după corecția de la momentul inițial, au fost 10,7 (15,3) și respectiv 23,3 (28,4) ms. Administrarea dozelor de rilpivirină de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi, la starea de echilibru farmacocinetic, a avut ca rezultat o C_{max} medie de aproximativ 2,6 ori și de respectiv 6,7 ori mai mare, comparativ cu C_{max} la starea de echilibru farmacocinetic observată la administrarea rilpivirinei în doza recomandată de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate efecte relevante în cazul administrării dolutegravir asupra intervalului QTc, în condițiile utilizării unor doze care depășesc doza clinică de aproximativ trei ori.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța trecerii de la un regim antiretroviral (incluzând 2 INRT plus fie un INI, fie un INNRT sau un PI) la un regim de terapie dublă constând din dolutegravir 50 mg și rilpivirină 25 mg a fost evaluată în cadrul a 2 studii identice de non-inferioritate, cu protocol de randomizare, multicentrice, deschise, cu grupuri paralele, cu durata de 48 săptămâni, SWORD-1 (201636) și SWORD-2 (201637). Subiecții au fost înrolați dacă erau la primul sau al doilea regim de tratament cu antiretrovirale, nu prezentau antecedente de eșec virusologic, rezistență cunoscută sau suspicionată la antiretrovirale și prezentau supresie virusologică (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în prezența unui regim antiretroviral stabil timp de minimum 6 luni. Subiecții au fost randomizați 1:1 pentru a continua regimul antiretroviral curent sau pentru a trece la un regim cu doi agenți, dolutegravir plus rilpivirină, administrate o dată pe zi. Criteriul final principal de evaluare a eficacității în studiile SWORD a fost proporția subiecților cu valori ale ARN HIV-1 < 50 copii/ml în Săptămâna 48 (algoritm instantaneu pentru populația ITT-E).

La momentul inițial, în analiza agregată, caracteristicile pacienților erau similare între brațele de tratament: valoarea mediană a vârstei subiecților era de 43 ani (28%, 50 de ani sau peste; 3%, 65 de ani sau peste), 22% erau femei, 20% non-caucazieni, iar 77% erau încadrați în Clasa A CDC. Valoarea mediană a numărului de limfocite T CD4+ a fost de aproximativ 600 celule pe mm^3 , 11% prezentând un număr de limfocite T CD4+ mai mic de 350 celule pe mm^3 . În analiza agregată, 54%, 26% și 20% dintre subiecți au beneficiat de tratament cu un INNRT, PI sau INI (respectiv) ca al treilea agent terapeutic la momentul inițial, înainte de randomizare.

Analiza agregată primară a demonstrat că tratamentul cu dolutegravir plus rilpivirină este non-inferior față de regimul antiretroviral curent, 95% dintre subiecții ambelor brațe de tratament îndeplinind criteriul principal de evaluare a eficacității, cu valori < 50 copii/ml ale ARN HIV-1 plasmatic în Săptămâna 48, pe baza Algoritmului instantaneu (Tabelul 4).

Criteriul principal de evaluare a eficacității și alte rezultate (inclusiv rezultatele asociate cu covariabilele cheie de la momentul inițial) pentru studiile agregate SWORD-1 și SWORD-2 sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultate Virusologice pentru Tratamentul Randomizat în săptămâna 48 (Algoritm instantaneu)

	Date agregate*** SWORD-1 și SWORD-2	
	DTG + RPV N=513 n (%)	Regim antiretroviral curent (CAR) N=511 n (%)
ARN HIV-1 <50 copii/ml	486 (95%)	485 (95%)
Diferența de tratament*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Non-răspuns virusologic **	3 (<1%)	6 (1%)

	Date agregate*** SWORD-1 și SWORD-2	
	DTG + RPV N=513 n (%)	Regim antiretroviral curent (CAR) N=511 n (%)
<u>Considerente/cauze</u>		
Fără date pentru fereastra virusologică sub <50 copii/ml	0	2 (<1%)
Tratament întrerupt ca urmare a lipsei de eficacitate	2 (<1%)	2 (<1%)
Tratament întrerupt din alte motive, în condiții de viremie <50 copii/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Modificarea tratamentului antiretroviral	0	1 (<1%)
Fără date virusologice pentru fereastra din Săptămâna 48	24 (5%)	20 (4%)
<u>Considerente/cauze</u>		
Studiu/agent de studiu întrerupt(ă) ca urmare a unui eveniment advers sau deces	17 (3%)	3 (<1%)
Studiu/agent de studiu întrerupt(ă) din alte cauze	7 (1%)	16 (3%)
Date incomplete pentru fereastra de studiu, pentru pacienții aflați în studiu	0	1 (<1%)
ARN HIV-1 <50 copii/ml în funcție de covariabilele inițiale		
	n/N (%)	n/N (%)
Valoare inițială CD4+ (celule/mm3)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Clasa farmacologică a celui de-al treilea medicament antiretroviral, la momentul inițial		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
INNRT	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Sex		
Masculin	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Feminin	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Rasa/originea etnică		
Caucazieni	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Africani-descendență africană/americană/altele	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Vârsta (ani)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* Ajustat pentru factorii de stratificare de la momentul inițial și evaluat în condițiile unei marje de non-inferioritate de - 8%. ** Non-inferioritatea dolutegravir plus rilpivirină în raport cu CAR, din perspectiva proporției de subiecți clasificați ca non-responderi, a fost demonstrată cu ajutorul unei marje de non-inferioritate de 4%. Diferență ajustată (Î 95%) -0,6 (-1,7; 0,6). ***Rezultatele analizei agregate sunt concordante cu cele ale studiilor individuale, în cadrul cărora diferențele între regimul DTG+RPV și CAR în ceea ce privește proporțiile de subiecți ce au întrunit criteriul principal de evaluare a eficacității de obținere a unor valori <50 copii/ml ale ARN HIV-1 plasmatic în Săptămâna 48 (pe baza algoritmului instantaneu) au fost de 0,6% (Î 95%: -4,3; 3,0) pentru studiul SWORD-1 și de 0,2 (Î 95%: -3,9; 4,2) pentru SWORD-2, cu o marjă de inferioritate prestabilită de -10%. N = Număr de subiecți din fiecare braț de tratament CAR = regim antiretroviral curent; DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirină; INI = Inhibitor de integrază; INNRT = Inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei; PI = Inhibitor al proteazei		

În săptămâna 148 în studiile cumulate SWORD-1 și SWORD-2, 84% dintre subiecții cărora li s-a administrat dolutegravir plus rilpivirină la începutul studiului au avut ARN HIV-1 < 50 copii/ml pe baza algoritmului Snapshot. La subiecții care au rămas inițial la RAA și au trecut la dolutegravir plus rilpivirină în săptămâna 52, 90% au avut ARN HIV-1 plasmatic < 50 copii/ml la săptămâna 148 pe baza algoritmului Snapshot, ceea ce a fost comparabil cu rata de răspuns (89%) observată în săptămâna 100 (durată similară a expunerii) la subiecții cărora li s-a administrat dolutegravir plus rilpivirină la începutul studiului.

Efecte osoase

În cadrul unui substudiu DEXA, valoarea medie a densității minerale osoase (DMO) a crescut de la momentul inițial la Săptămâna 48 în cazul subiecților care au trecut la tratamentul cu dolutegravir plus rilpivirină (cu 1,34% la nivel coxofemural total și cu 1,46% la nivelul coloanei lombare), comparativ cu pacienții care au continuat tratamentul cu un regim antiretroviral cu TDF (cu 0,05% la nivel coxofemural total și cu 0,15% la nivelul coloanei lombare). Nu au fost studiate alte efecte benefice asupra incidenței fracturilor osoase.

Sarcină

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea pentru combinația dolutegravir cu rilpivirină pe durata sarcinii.

Administrarea de rilpivirină în asociere cu un regim de fond a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic efectuat la 19 gravide, în cursul trimestrelor doi și trei de sarcină și în perioada postpartum. Datele farmacocinetice demonstrează că expunerea totală (ASC) la rilpivirină, ca parte a unui regim antiretroviral, a fost cu aproximativ 30% mai scăzută în timpul sarcinii, comparativ cu perioada postpartum (6-12 săptămâni). Dintre cei 12 subiecți care au finalizat studiul, 10 subiecți au prezentat supresie virusologică la încheierea studiului; în cazul celorlalți 2 subiecți, s-a observat o creștere a viremiei postpartum, pentru 1 subiect din cauza aderenței suboptimale la tratament suspectate. Nu a existat niciun caz de transmitere a HIV de la mamă la făt, la toți cei 10 copii născuți de mamele care au încheiat studiul și pentru care statutul infecției cu HIV a fost disponibil. Nu au existat date noi privind siguranța comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al rilpivirinei la adulții cu infecție HIV-1.

Conform unui volum limitat de date provenite de la un număr redus de gravide tratate cu dolutegravir 50 mg o dată pe zi în asociere cu o schemă terapeutică de fond, expunerea totală (ASC) la dolutegravir a fost cu 37% mai scăzută în al doilea trimestru de sarcină și cu 29% mai scăzută în al treilea trimestru de sarcină, comparativ cu perioada postpartum (6-12 săptămâni). Dintre cei 29 de subiecți care au finalizat studiul, 27 au prezentat supresie virusologică la finalul studiului. Nu a existat niciun caz de transmitere a HIV de la mamă la făt. Deși la 24 de copii rezultatele au confirmat absența infecției, 5 au avut rezultate neconcludente din cauza testării incomplete, vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Juluca la unul sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Juluca este bioechivalent cu un comprimat de dolutegravir 50 mg și un comprimat de rilpivirină 25 mg, în cazul administrării împreună cu alimente.

Farmacocinetica dolutegravir este similară la subiecții sănătoși și subiecții cu infecție HIV. Variabilitatea farmacocineticii dolutegravir este redusă până la moderată. În studiile de Faza I efectuate la subiecți sănătoși, variabilitatea interindividuală, exprimată procentual pentru ASC și C_{max} a fost cuprinsă între ~ 20 și 40%, iar pentru C_r între 30 și 65 %, în toate studiile. Variabilitatea

interindividuală a profilului farmacocinetic al dolutegravirului a fost mai mare la pacienții cu infecție HIV, comparativ cu subiecții sănătoși. Variabilitatea intraindividuală (CVw %) este mai mică în comparație cu variabilitatea interindividuală.

Proprietățile farmacocinetice ale rilpivirinei au fost evaluate la subiecții sănătoși adulți și la pacienții cu infecție HIV-1, care nu au fost expuși anterior la tratament antiretroviral. Expunerea sistemică la rilpivirină a fost, în general, mai mică la pacienții cu infecție HIV-1, comparativ cu subiecții sănătoși.

Absorbție

Dolutegravir este absorbit rapid după administrare pe cale orală, valoarea mediană a T_{max} fiind observată la 2 până la 3 ore după administrarea dozei sub formă de comprimate. După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă a rilpivirinei este observată, în general, în 4-5 ore.

Juluca trebuie administrat împreună cu alimente pentru a obține absorbția optimă a rilpivirinei (vezi pct. 4.2). La administrarea Juluca împreună cu alimente, absorbția dolutegravir și a rilpivirinei a crescut. Mesele cu conținut lipidic moderat și mare au determinat creșterea ASC pentru dolutegravir (0-∞) cu aproximativ 87% și a C_{max} cu aproximativ 75%. ASC pentru rilpivirină (0-∞) a crescut cu 57% și 72%, iar C_{max} cu 89% și 117%, la administrarea cu mese cu conținut moderat și respectiv mare de lipide, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea Juluca în condiții de repaus alimentar sau doar cu o băutură nutritivă bogată în proteine poate avea ca rezultat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, ceea ce ar putea diminua efectul terapeutic al Juluca.

Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a dolutegravir sau a rilpivirinei.

Distribuție

Potrivit datelor *in vitro*, dolutegravir se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmatice. Volumul aparent de distribuție este cuprins între 17 l și 20 l la pacienții cu infecție HIV-1, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Legarea dolutegravir de proteinele plasmatice este independentă de concentrația plasmatică a dolutegravir. Indicii totali ai concentrației medicamentului asociată cu radioactivitatea în sânge și plasmă au atins valori medii cuprinse între 0,441 și 0,535, indicând o asociere minimă a radioactivității cu elementele celulare ale sângelui. Fracția plasmatică liberă a dolutegravir este crescută în prezența hipoalbuminemiei serice (<35 g/l), după cum se observă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Dolutegravir este prezent în lichidul cefalorahidian (LCR). La 13 subiecți neexpuși anterior la tratament, la care se administra un regim stabil cu dolutegravir plus abacavir/lamivudină, concentrația dolutegravir în LCR a atins o valoare medie de 18 ng/ml (comparabilă cu concentrația plasmatică liberă și superioară CI_{50}).

Dolutegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. Valorile ASC în secreția cervico-vaginală, țesut cervical și țesut vaginal au reprezentat 6-10% din valoarea corespunzătoare la nivel plasmatic, la starea de echilibru farmacocinetic. Valoarea ASC în spermă a fost de 7% și de 17% în țesutul rectal, față de valorile plasmatice corespunzătoare, la starea de echilibru farmacocinetic.

Rilpivirina se leagă în proporție de aproximativ 99,7% de proteinele plasmatice *in vitro*, în principal la nivelul albuminei. Distribuția rilpivirinei în alte compartimente decât plasma (de exemplu lichidul cefalorahidian, secrețiile tractului genital) nu a fost evaluată la om.

Metabolizare

Dolutegravir este metabolizat în principal prin glucuronoconjugare, via UGT1A1, cu o implicare minoră a CYP3A. Dolutegravir este compusul predominant care circulă în plasmă; eliminarea renală a substanței active nemodificate este scăzută (< 1 % din doza administrată). Un procent de 53% din doza totală administrată oral este excretat în materiile fecale, în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă

acest lucru este determinat integral sau parțial de substanța activă neabsorbită sau de excreția biliară a glucuronoconjugatului, care poate fi degradat ulterior, pentru a forma compusul precursor în lumenul intestinal. Un procent de 32% din doza totală administrată oral este excretat în urină, fiind reprezentat preponderent de glucuronoconjugatul eteric al dolutegravir (18,9% din doza totală), de metabolitul rezultat prin N-dezalchilare (3,6% din doza totală), precum și de un metabolit format prin oxidarea carbonului benzilic (3,0% din doza totală).

Experimentele *in vitro* indică faptul că rilpivirina este metabolizată în principal pe calea metabolismului oxidativ, mediat de sistemul enzimelor CYP3A.

Interacțiuni medicamentoase

In vitro, dolutegravir nu a demonstrat o acțiune inhibitoare directă sau a prezentat o inhibare minoră ($CI_{50} > 50 \mu M$) a enzimelor citocromului P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridin difosfat glucuroniltransferazei (UGT)1A1 sau UGT2B7 sau proteinelor transportoare de tip glicoproteina P, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 sau MRP4. *In vitro*, dolutegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Pe baza acestor date, nu se estimează ca dolutegravir să modifice farmacocinetica medicamentelor care constituie substrat pentru enzime majore sau proteine transportoare (vezi pct.4.5).

In vitro, dolutegravir nu a constituit un substrat pentru proteinele transportoare umane OATP 1B1, OATP 1B3 sau OCT 1.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al dolutegravir este de ~ 14 ore. Clearance-ul oral aparent (CL/F) este de aproximativ 1 l/oră la pacienții cu infecție HIV, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rilpivirinei este de aproximativ 45 de ore. După administrarea orală a unei doze unice de rilpivirină marcată cu C¹⁴, în medie 85% și 6,1% din substanța marcată radioactiv poate fi regăsită în materiile fecale și, respectiv, în urină. În materiile fecale, forma nemodificată a rilpivirinei a reprezentat în medie 25% din doza administrată. În urină au fost detectate doar urme de rilpivirină nemodificată (<1% din doză).

Grupe speciale de pacienți

Populația pediatrică

Nici Juluca, nici substanțele active separate ale asocierii dolutegravir cu rilpivirină nu au fost studiate la copii și adolescenți. Nu se pot face recomandări privind dozele pentru copii și adolescenți din cauza volumului insuficient de date (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica dolutegravir administrat la 10 adolescenți (cu vârsta de 12 până la 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg) infectați cu HIV-1, tratați anterior cu antiretrovirale, a evidențiat faptul că regimul de tratament cu dolutegravir în doze de 50 mg administrate pe cale orală o dată pe zi a generat valori de expunere la dolutegravir comparabile cu cele observate la adulții tratați cu dolutegravir 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. Farmacocinetica a fost evaluată la 11 copii cu vârste între 6 și 12 ani și a relevat faptul că administrarea unor doze de 25 mg o dată pe zi la pacienți cu greutate corporală de minimum 20 kg și de 35 mg la pacienți cu greutate corporală de minimum 30 kg a generat valori de expunere la dolutegravir comparabile cu cele observate la adulți.

Farmacocinetica rilpivirinei evaluată la 36 de subiecți adolescenți cu infecție cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale (cu vârsta de 12 până la 18 ani), cărora li s-a administrat doza de rilpivirină 25 mg o dată pe zi, a fost comparabilă cu cea observată la adulții infectați cu HIV-1, netratați anterior, tratați cu rilpivirină în doze de 25 mg o dată pe zi. Nu s-a observat niciun impact al greutății corporale asupra farmacocineticii rilpivirinei la pacienții copii și adolescenți din studiul C213 (greutate de la 33 la 93 kg), în mod similar cu ceea ce s-a constatat la adulți.

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravir, în care s-au folosit date obținute de la adulți cu infecție HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravir. Datele farmacocinetice la subiecți cu vârsta >65 ani sunt foarte limitate.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravir. A fost efectuat un studiu al farmacocineticii dolutegravir la pacienți cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/ minut) și cu grup martor corespunzător, care a inclus subiecți sănătoși. Expunerea la dolutegravir a scăzut cu aproximativ 40 % la subiecții cu insuficiență renală severă. Mecanismul scăderii este necunoscut. Farmacocinetica rilpivirinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală.

Eliminarea rilpivirinei pe cale renală este neglijabilă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, dolutegravir/rilpivirină trebuie utilizat cu prudență, deoarece concentrațiile plasmatice ale rilpivirinei pot fi crescute ca urmare a modificării secundare a absorbției, distribuției și/sau metabolizării medicamentului, în prezența disfuncției renale. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, dolutegravir/rilpivirină trebuie utilizat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A numai dacă beneficiul depășește riscul. Dolutegravir/rilpivirină nu a fost studiat la pacienții aflați în tratament de dializă. Deoarece dolutegravir și rilpivirina se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare, este puțin probabil ca acestea să fie eliminate în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Dolutegravir și rilpivirina sunt metabolizate și eliminate în principal pe cale hepatică. O doză unică de dolutegravir 50 mg a fost administrată la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh clasa B) și la 8 adulți sănătoși din grupul martor corespunzător. Deși concentrația plasmatică totală a dolutegravir a fost similară, s-a observat o creștere de 1,5- 2 ori a fracțiunii libere a dolutegravir în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu grupul martor.

În cadrul unui studiu cu rilpivirină, care a comparat 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh clasa A) cu 8 subiecți corespunzători din grupul martor, precum și 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh clasa B) cu 8 subiecți corespunzători din grupul martor, expunerea la doze repetate de rilpivirină a fost cu 47% mai mare în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară și cu 5% mai mare în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Cu toate acestea, nu se poate exclude faptul că expunerea la fracțiunea liberă, farmacologic activă a rilpivirinei este semnificativ crescută la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasificarea Child-Pugh clasa A sau B). Dolutegravir/rilpivirină trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Efectul insuficienței hepatice severe (clasificarea Child-Pugh Clasa C) asupra farmacocineticii dolutegravir sau rilpivirinei nu a fost studiat, de aceea dolutegravir/rilpivirină nu se recomandă la acești pacienți.

Sex

Analizele farmacocinetice populaționale care au folosit date din studiile de Faza I și de Faza III efectuate cu substanțele active individuale au evidențiat faptul că sexul nu are niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii dolutegravir sau a rilpivirinei.

Rasă/origine etnică

Nu au fost identificate diferențe farmacocinetice clinic importante în cazul dolutegravir sau al rilpivirinei din perspectiva rasei/originii etnice.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitei C nu a avut niciun efect clinic relevant asupra expunerii la dolutegravir sau la rilpivirină. Subiecții cu hepatită B sau C concomitentă, care necesită tratament anti-HCV au fost excluși din studiile cu asocierea de dolutegravir și rilpivirină.

Sarcină și postpartum

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru utilizarea combinației dolutegravir cu rilpivirină la gravide. Conform unui volum limitat de date provenite de la un număr redus de gravide din cadrul studiului IMPAACTP1026 cărora li s-a administrat doza de dolutegravir 50 mg în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile intraindividuale medii ale C_{max} , ASC_{24ore} și $C_{24 ore}$ pentru dolutegravir total au fost cu 26%, 37% și 51% mai scăzute, comparativ cu perioada postpartum; valorile C_{max} , $ASC_{24 ore}$ și $C_{24 ore}$ în cel de-al treilea trimestru de sarcină au fost cu 25%, 29% și, respectiv, 34% mai scăzute comparativ cu perioada postpartum (vezi pct. 4.6).

La gravidele aflate în tratament cu doza de rilpivirină 25 mg o dată pe zi în cursul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale pentru C_{max} , $ASC_{24 ore}$ și C_{min} ale rilpivirinei totale au fost cu 21%, 29% și respectiv 35% mai scăzute comparativ cu perioada postpartum; în cursul celui de-al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , $ASC_{24 ore}$ și C_{min} au fost cu 20%, 31% și respectiv 42% mai scăzute comparativ cu perioada postpartum (vezi pct. 4.6).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special al dolutegravir și rilpivirină pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea. În timp ce dolutegravir nu a fost cancerigen în studiile pe termen lung în model animal, rilpivirina a determinat o creștere a neoplasmelor hepatocelulare la șoarece, care pot fi specifice speciei.

Studii toxicologice privind funcția de reproducere

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere în model animal, s-a demonstrat că dolutegravir traversează bariera placentară.

Dolutegravir nu a afectat fertilitatea masculină sau feminină la șobolani la expuneri de 33 de ori mai mare față de expunerea la om pentru doza clinică de 50 mg, pe baza ASC.

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de șobolan, nu a provocat toxicitate maternă, efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenitate (la o expunere de 38 ori mai mare față de expunerea clinică la om pentru doza de 50 mg, pe baza ASC).

Administrarea orală a dolutegravir la femelele gestante de iepure nu a determinat efecte toxice asupra dezvoltării sau teratogenității (la o expunere de 0,56 ori mai mare față de expunerea clinică la om pentru doza de 50 mg, pe baza ASC).

Studiile cu rilpivirină la șobolan și iepure nu au evidențiat niciun efect teratogen și niciun efect toxic embrionar sau fetal relevant sau un efect asupra funcției de reproducere la expuneri de 15 și respectiv 70 de ori mai mari față de expunerea la om pentru doza recomandată de 25 mg o dată pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină
Povidonă (K29/32)
Amidonglicolat de sodiu
Stearil fumarat de sodiu
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Povidonă (K30)
Polisorbat 20
Celuloză microcristalină silicifiată

Filmul comprimatului
Polivinil alcool-parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. A nu se îndepărta agentul desicant.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD (polietilenă de înaltă densitate) de culoare albă, cu capac cu filet din polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, și sigiliu cu linie de inducție cu o față din polietilenă. Fiecare ambalaj include un flacon ce conține 30 sau 90 de comprimate filmate și un agent desicant.

Ambalajele multiple conțin 90 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 30 comprimate). Fiecare ambalaj cu 30 comprimate filmate conține un agent desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil de eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR (DOAR AMBALAJ INDIVIDUAL)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Juluca 50 mg/25 mg comprimate filmate
dolutegravir/rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg și clorhidrat de rilpivirină, echivalent cu rilpivirină 25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. A nu se îndepărta agentul desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1282/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
AMBALAJ SECUNDAR (DOAR AMBALAJE COLECTIVE – CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Juluca 50 mg/25 mg comprimate filmate
dolutegravir/rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg și clorhidrat de rilpivirină, echivalent cu rilpivirină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 90 (3 ambalaje a 30) comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. A nu se îndepărta agentul desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1282/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Juluca 50 mg/25 mg comprimate filmate
dolutegravir/rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg și clorhidrat de rilpivirină, echivalent cu rilpivirină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate.
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. A nu se îndepărta agentul desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1282/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Juluca 50 mg/25 mg comprimate filmate
dolutegravir/rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg și clorhidrat de rilpivirină, echivalent cu rilpivirină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. A nu se îndepărta agentul desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Juluca 50 mg/25 mg comprimate filmate dolutegravir/rilpivirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Juluca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Juluca
3. Cum să luați Juluca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Juluca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Juluca și pentru ce se utilizează

Juluca este un medicament care conține două substanțe active utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV): dolutegravir și rilpivirină. Dolutegravir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale numite *inhibitori de integrază (INI)*, iar rilpivirina aparține unui grup de medicamente antiretrovirale numite *inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)*.

Juluca este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, care iau alte medicamente antiretrovirale și a căror infecție HIV-1 este controlată timp de minimum 6 luni cu ajutorul tratamentului. Juluca poate înlocui medicamentele antiretrovirale pe care le luați în prezent.

Juluca menține cantitatea de virus HIV din corpul dumneavoastră la un nivel scăzut. Acest lucru ajută la menținerea numărului de celule CD4 din sânge. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe din sânge, care au un rol important deoarece ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Juluca

Nu luați Juluca:

- dacă sunteți alergic la dolutegravir sau rilpivirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu luați Juluca dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente, întrucât acestea pot influența modul în care acționează Juluca:

- fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină; utilizată în tratamentul sclerozei multiple).
- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente pentru tratamentul epilepsiei și prevenirea crizelor epileptice)
- rifampicină, rifapentină (medicamente pentru tratamentul unor infecții bacteriene precum tuberculoza)

- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, (inhibitori ai pompei de protoni, adică medicamente care previn și tratează ulcerele gastrice (de stomac), pirozismul (arsuri la stomac) și boala de reflux gastroesofagian)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat în numeroase stări patologice precum inflamația și reacțiile alergice) administrată oral sau injectabil, cu excepția administrării unei singure doze
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un produs din plante utilizat pentru tratamentul depresiei).

Dacă utilizați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus, întrebați medicul despre opțiuni alternative de tratament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacții alergice

Juluca conține dolutegravir. Dolutegravir poate determina o reacție alergică gravă cunoscută ca reacție de hipersensibilitate. Trebuie să fiți atent la semnele și simptomele importante care apar în timpul tratamentului cu Juluca.

→ **Citiți informațiile despre «Reacții alergice» la pct. 4 al acestui prospect.**

Probleme hepatice inclusiv hepatita B și/sau C

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut **probleme cu ficatul**, inclusiv hepatită B și/sau C. Medicul dumneavoastră este în măsură să evalueze severitatea bolii de ficat înainte să vă prescrie acest medicament.

Fiți atent la simptomele importante

Unele persoane care iau medicamente pentru tratamentul HIV dezvoltă alte boli, care pot fi grave. Acestea includ:

- simptome de infecții și inflamație
- dureri articulare, rigiditate articulară și probleme osoase.

Trebuie să cunoașteți care sunt semnele și simptomele importante la care trebuie să fiți atent în cursul tratamentului cu Juluca.

→ **Citiți informațiile despre «Alte reacții alergice posibile» de la pct. 4 al acestui prospect.**

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la acești pacienți.

Juluca împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Juluca nu trebuie luat cu alte medicamente (vezi «Nu luați Juluca» mai sus, la pct. 2).

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Juluca sau pot crește probabilitatea apariției de reacții adverse. Juluca poate influența, de asemenea, modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați un tratament cu oricare dintre medicamentele din lista de mai jos:

- metformină, pentru tratamentul **diabetului zaharat**
- medicamente care pot determina bătăi neregulate ale inimii care pot pune viața în pericol (*Torsada vârfulor*). Întrucât această afecțiune poate fi cauzată de o serie de medicamente diferite, trebuie să întrebați medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- medicamente numite **antiacide**, pentru tratamentul **indigestiei** și al **arsurilor la stomac**. **Nu luați un antiacid** timp de 6 ore înainte de administrarea Juluca sau timp de cel puțin 4 ore după administrarea Juluca (vezi de asemenea pct. 3, «Cum să luați Juluca»)

- **suplimente de calciu, suplimente de fier și multivitamine**, care trebuie luate concomitent cu Juluca, împreună cu alimente. În cazul în care nu puteți lua aceste suplimente concomitent cu Juluca, **nu luați suplimente de calciu, suplimente de fier sau multivitamine** timp de 6 ore înainte de administrarea Juluca sau timp de cel puțin 4 ore după administrarea Juluca (vezi de asemenea pct. 3, «Cum să luați Juluca»)

- medicamentele numite **antagoniști ai receptorului H₂** (de exemplu cimetidină, famotidină, nizatidină, ranitidină) pentru tratamentul ulcerelor de stomac sau al **ulcerelor intestinale** sau pentru **ameliorarea arsurilor la stomac ca urmare a refluxului acid**.

Nu luați aceste medicamente timp de 12 ore înainte de administrarea Juluca sau timp de cel puțin 4 ore după administrarea Juluca (vezi de asemenea pct. 3, «Cum să luați Juluca»)

- orice medicamente pentru tratamentul **infecției cu HIV**
- rifabutină pentru tratamentul tuberculozei (TB) și al altor **infecții bacteriene**. Dacă luați rifabutină, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză suplimentară de rilpivirină pentru tratamentul infecției HIV (vezi pct. 3, «Cum să luați Juluca»)
- artemether/lumefantrină, utilizate pentru a preveni îmbolnăvirea de **malarie**
- claritromicină și eritromicină pentru tratamentul **infecțiilor bacteriene**
- metadonă, utilizată în tratamentul dependenței de opioide
- etexilat de dabigatran, utilizat pentru a trata și preveni formarea **cheagurilor de sânge**.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Medicul dumneavoastră va decide dacă aveți nevoie de controale suplimentare.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

→ **Nu este recomandat să utilizați Juluca. Adresați-vă medicului dumneavoastră** pentru recomandări.

Anunțați medicul imediat dacă rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul vă va reevalua tratamentul. Nu opriți administrarea Juluca fără să vă adresați medicului dumneavoastră, deoarece acest lucru vă poate afecta pe dumneavoastră și pe copilul nenăscut.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

O cantitate mică din substanța activă din Juluca, dolutegravir, poate trece în laptele matern. Nu se cunoaște dacă cealaltă substanță activă, rilpivirină, poate trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Juluca vă poate produce o stare de amețală, oboseală sau somnolență și poate determina alte reacții adverse care vă fac mai puțin vigilent.

→ Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje, decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

Juluca conține lactoză

Dacă medicul v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Juluca

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată de Juluca este **un comprimat administrat o dată pe zi**. Juluca **trebuie luat împreună cu alimente**. Alimentele sunt importante pentru a obține concentrațiile corespunzătoare de medicament în organism. Băuturile nutritive cu conținut ridicat de proteine nu înlocuiesc alimentele.
- Nu mestecați, nu zdrobiți sau divizați comprimatul, pentru a fi siguri că ați administrat doza completă.

Rifabutină

Rifabutina, un medicament utilizat pentru tratamentul unor infecții bacteriene, poate determina scăderea cantității de Juluca din organism și poate face ca Juluca să fie mai puțin eficace. Dacă luați rifabutină, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză suplimentară de rilpivirină. Luați comprimatul de rilpivirină în același timp cu Juluca.
→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea rifabutinei împreună cu Juluca.

Medicamente antiacide

Antiacidele, utilizate pentru tratamentul indigestiei și arsurilor la stomac, pot opri absorbția Juluca în organismul dumneavoastră, scăzându-i eficacitatea. Nu luați un medicament antiacid timp de 6 ore înainte de administrarea Juluca sau timp de cel puțin 4 ore după administrarea Juluca.
→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea medicamentelor antiacide împreună cu Juluca.

Suplimentele de calciu, suplimentele de fier sau multivitaminele

Suplimentele de calciu, suplimentele de fier sau multivitaminele pot opri absorbția Juluca în organismul dumneavoastră, scăzându-i eficacitatea. Suplimentele de calciu, suplimentele de fier sau multivitaminele trebuie luate în același timp cu Juluca. Juluca trebuie luat împreună cu alimente. Dacă nu puteți lua aceste suplimente în același timp cu Juluca, nu luați suplimente de calciu, suplimente de fier sau multivitamine timp de 6 ore înainte de administrarea Juluca sau timp de cel puțin 4 ore după administrarea Juluca.
→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea suplimentelor de calciu, suplimentelor de fier sau a multivitaminelor împreună cu Juluca.

Antagoniștii receptorului H₂ (de exemplu cimetidină, famotidină, nizatidină, ranitidină)

Medicamentele care acționează ca antagoniști ai receptorului H₂ pot opri absorbția Juluca în organismul dumneavoastră, scăzându-i eficacitatea. Nu luați aceste medicamente timp de 12 ore înainte de administrarea Juluca sau timp de cel puțin 4 ore după administrarea Juluca.
→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind administrarea acestor medicamente împreună cu Juluca.

Dacă luați mai mult Juluca decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Juluca, **adresați-vă imediat medicului sau farmacistului**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul de Juluca.

Dacă uitați să luați Juluca

Dacă observați, în decurs de 12 ore de la ora obișnuită la care ar fi trebuit să luați Juluca, faptul că ați uitat să luați doza respectivă, luați comprimatul cât mai curând posibil. Comprimatul Juluca trebuie luat împreună cu alimente. Apoi luați doza următoare ca de obicei. Dacă observați că nu ați luat doza de Juluca după mai mult de 12 ore, atunci săriți doza uitată și luați următoarea doză, la ora obișnuită.
→ **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți vărsături în decurs de mai puțin de 4 ore după ce ați luat Juluca, luați un alt comprimat împreună cu alimente. Dacă aveți vărsături la mai mult de 4 ore după ce ați luat Juluca, nu trebuie să luați un alt comprimat până la următoarea doză programată.

Nu încetați tratamentul cu Juluca fără recomandarea medicului dumneavoastră

Urmați tratamentul cu acest medicament atâta timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu îl opriți decât dacă medicul vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele, **prin urmare, este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Reacții alergice

Juluca conține dolutegravir. Dolutegravir poate determina o reacție alergică gravă cunoscută ca *reacție de hipersensibilitate*. Aceasta este o reacție care apare mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) la persoanele care iau dolutegravir. Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- erupții trecătoare pe piele
- temperatură mare (*febră*)
- lipsă de energie (*oboseală*)
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*), care determină dificultate la respirație
- dureri musculare sau articulare

→ **Mergeți imediat la medic.** Medicul dumneavoastră poate decide să vă efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Juluca.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot apărea la **mai mult de 1 din 10 persoane:**

- dureri de cap
- amețeli
- diaree
- greață (*senzație de rău*)
- dificultate la adormire (*insomnie*).

Reacțiile adverse foarte frecvente reprezentate de modificarea rezultatelor testelor de sânge sunt:

- creștere a valorilor enzimelor ficatului (aminotransferaze)
- creștere a valorilor colesterolului
- creștere a valorilor amilazei pancreatice (o enzimă digestivă).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot apărea la **mai puțin de 1 din 10 persoane:**

- pierdere a poftei de mâncare
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărime (*prurit*)
- vărsături (*stare de rău*)
- dureri de stomac (*abdominale*)
- disconfort sau durere la nivelul stomacului (*disconfort abdominal*)
- creștere în greutate
- balonare (*flatulență*)
- somnolență
- tulburări ale somnului
- vise anormale
- lipsă de energie (*fatigabilitate*)
- depresie (sentimente de tristețe profundă și inutilitate)

- stare depresivă
- anxietate
- uscăciune la nivelul gurii.

Reacțiile adverse frecvente reprezentate de modificarea rezultatelor testelor de sânge sunt:

- creștere a valorilor enzimelor produse la nivelul mușchilor (creatinfosfokinaza).
- scădere a numărului de trombocite, care sunt implicate în coagularea sângelui
- număr mic de celule albe din sânge și/sau trombocite
- scădere a valorii hemoglobinei
- creștere a valorilor trigliceridelor (un tip de grăsime)
- creștere a valorilor lipazei (o enzimă cu rol în descompunerea grăsimilor)
- creștere a valorilor bilirubinei (un test pentru evaluarea funcției ficatului) în sânge.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot apărea la **mai puțin de 1 din 100 persoane**:

- reacție alergică (*hipersensibilitate*) (vezi «Reacții alergice» mai sus, la acest pct.)
- inflamație a ficatului (*hepatită*)
- gânduri și comportamente legate de sinucidere (în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice)
- atac de panică
- dureri articulare
- dureri musculare

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 de persoane**:

- insuficiență hepatică (semnele pot include îngălbenirea pielii și albului ochilor sau urină neobișnuit de închisă la culoare)
- sinucidere (în special la pacienți care au mai avut depresie sau probleme de sănătate mintală)

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți orice alte probleme de sănătate mintală (de asemenea, vezi mai sus și alte probleme de sănătate mintală).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Frecvența acestora nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile:

- semne sau simptome de inflamație sau de infecție, de exemplu febră, frisoane, transpirații (*sindrom de reactivare imunologică*)

Alte reacții adverse posibile

Persoanele care iau tratament combinat pentru infecția cu HIV pot să prezinte și alte reacții adverse.

Simptome de infecție și inflamație

Persoanele cu infecție HIV în stadiu avansat (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuse să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Este posibil să apară simptome de infecție, determinate de infecții mai vechi, ascunse, care se acutizează din nou în momentul în care organismul luptă împotriva acestora. De regulă, simptomele includ **febră**, plus unele dintre următoarele:

- dureri de cap
- dureri de stomac
- dificultate la respirație.

În cazuri rare, pe măsură ce sistemul imunitar se întărește, acesta poate ataca țesuturile sănătoase ale corpului (*tulburări autoimune*). Simptomele tulburărilor autoimune pot apărea la multe luni după ce ați început să luați medicamentul pentru tratarea infecției dumneavoastră cu HIV-1. Simptomele pot include:

- palpitații (bătăi ale inimii rapide sau neregulate) sau tremurături
- hiperactivitate (stare de agitație sau mișcare excesivă)
- slăbiciune care se manifestă mai întâi la nivelul mâinilor și picioarelor, avansând apoi spre trunchi

Dacă prezentați orice simptom de infecție sau dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus:

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dureri articulare, rigiditate articulară și probleme osoase

Unele persoane care urmează tratament combinat pentru HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cazul acestei afecțiuni, o parte din țesutul osos moare din cauza aportului redus de sânge la nivel osos. Riscul ca anumite persoane să dezvolte această afecțiune este mai mare:

- dacă au urmat un tratament combinat pentru o lungă perioadă de timp
- dacă urmează, de asemenea, un tratament cu medicamente antiinflamatorii numite corticosteroizi
- dacă sunt consumatori de alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

Semnele de osteonecroză includ:

- rigiditate articulară
- disconfort și dureri la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

Spuneți medicului dumneavoastră.

Efecte asupra greutății corporale, concentrației de lipide din sânge și glicemiei

În timpul tratamentului pentru infecția cu HIV poate exista o creștere a greutății corporale și a concentrației de lipide și de glucoză din sânge. Acest lucru este parțial legat de recăpătarea stării de sănătate și de stilul de viață, iar uneori, de tratamentul pentru infecția cu HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua pentru aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Juluca

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați medicamentul în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați flaconul bine închis. Nu îndepărtați agentul desicant.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Juluca

- Substanțele active sunt dolutegravir și rilpivirină. Fiecare comprimat conține dolutegravir de sodiu, echivalent cu dolutegravir 50 mg și clohidrat de rilpivirină, echivalent cu rilpivirină 25 mg.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), stearat de magneziu, celuloză microcristalină, povidonă (K29/32), amidonglicolat de sodiu, stearilfumarat de sodiu, lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, povidonă (K30), polisorbit 20, celuloză microcristalină silicifiată, polivinil alcool - parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172).

Vezi „Nu luați Juluca” și „Juluca conține lactoză” la pct. 2.

- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”

Cum arată Juluca și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Juluca sunt ovale, biconvexe, de culoare roz, marcate cu SV J3T" pe una dintre fețe.

Comprimatele filmate sunt furnizate în flacoane prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține 30 comprimate filmate și un agent desicant pentru a reduce umiditatea. După deschiderea flaconului, păstrați agentul desicant în flacon, nu îl îndepărtați.

De asemenea, sunt disponibile ambalaje multiple care conțin 90 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 30 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>