

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Juluca 50 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz ryłpiwiryny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg ryłpiwiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 52 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach około 14 x 7 mm, z wytłoczonym napisem „SV J3T” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Juluca jest wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego przez co najmniej sześć miesięcy, bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie i bez rozpoznanej lub podejrzewanej oporności na jakiekolwiek leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy lub inhibitorów integrazy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Juluca to jedna tabletka raz na dobę. Tabletki musi być przyjmowana z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Jeśli wskazane jest zaprzestanie przyjmowania lub dostosowanie dawki jednej z substancji czynnych, dostępne są produkty zawierające oddzielnie dolutegrawir i ryłpiwirynę (patrz punkt 4.5). W tych przypadkach lekarz powinien odnieść się do właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Juluca, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę wraz z posiłkiem, chyba że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 12 godzin. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 12 godzin, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Jeśli w ciągu 4 godzin od zastosowania produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwiryne u pacjenta wystąpią wymioty, należy przyjąć, wraz z posiłkiem, jeszcze jedną tabletkę zawierającą dolutegrawir i ryłpiwiryne. Jeśli wymioty wystąpią później niż w ciągu 4 godzin od zastosowania produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwiryne, pacjent nie musi przyjmować produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwiryne do czasu kolejnej zaplanowanej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Juluca u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie ma danych wskazujących na to, aby u pacjentów w podeszłym wieku konieczne było zastosowanie innej dawki niż u młodszych pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwiryne należy stosować z ostrożnością, ponieważ stężenie ryłpiwiryne w osoczu może zwiększyć się w następstwie zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.5 i 5.2). Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów dializowanych, chociaż nie przewiduje się, aby hemodializa lub dializa otrzewnowa miały wpływ na ekspozycję na dolutegrawir lub ryłpiwiryne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwiryne należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha); z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwiryne u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Juluca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednak nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Juluca musi być podawany doustnie, raz na dobę razem z posiłkiem (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby połykać tabletkę powlekaną w całości, popijając wodą, nie należy jej żuć ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie z następującymi produktami leczniczymi:

- famprydyna (zwana również dalfamprydyną);
- karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina;
- ryfampicyna, ryfapentyna;
- inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- stosowany ogólnie deksametazon, z wyjątkiem jednorazowego podania;
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu dolutegrawiru obserwowano reakcje nadwrażliwości, które charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi, a czasem zaburzeniami narządowymi, w tym ciężkimi reakcjami dotyczącymi wątroby. Należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwiryne, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji nadwrażliwości (w tym między innymi ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszy zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, gorączka, złe ogólne samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny. Opóźnienie zaprzestania leczenia produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir i ryłpiwiryne po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości może powodować wystąpienie reakcji alergicznej zagrażającej życiu.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów i masa ciała zmieniają się w następstwie leczenia. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Układ sercowo-naczyniowy

Zastosowanie dawek ryłpiwiryny większych niż terapeutyczne (75 mg i 300 mg raz na dobę) związane było z wydłużeniem odstępu QTc w elektrokardiogramie (EKG) (patrz punkty 4.5 i 5.1). Zastosowanie ryłpiwiryny w zalecanej dawce wynoszącej 25 mg raz na dobę nie jest związane z klinicznie istotnym wpływem na odstęp QTc. Produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwiryne należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z produktami leczniczymi z rozpoznanym ryzykiem wywołania wielokształtnego częstoskurczu komorowego (Torsade de Pointes).

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwiryne nie eliminuje zakażenia HIV oraz że nadal mogą u nich rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (w tym związana ze stosowaniem kortykosteroidów, bifosfonianów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu leczeniu CART. Należy zalecić pacjentom, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C

Brak danych klinicznych u pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B. Lekarze powinni zapoznać się z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV u pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B. Dane dotyczące pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C są ograniczone. Zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości w badaniach

biochemicznych wątroby (stopień 1) obserwowano u pacjentów leczonych dolutegrawirem i ryłpiwiryną z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C w porównaniu do pacjentów bez współistniejącego zakażenia. U pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C zaleca się monitorowanie czynności wątroby.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie należy stosować produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV (patrz punkt 4.5).

Produktu Juluca nie należy stosować w skojarzeniu z jakimkolwiek innym produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir lub ryłpiwirynę, z wyjątkiem przypadku skojarzonego podawania z ryfabutyną (patrz punkt 4.5).

Antagoniści receptora H_2

Produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę nie należy przyjmować jednocześnie z antagonistami receptora H_2 . Zaleca się, aby stosować te produkty lecznicze 12 godzin przed przyjęciem lub 4 godziny po przyjęciu produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę (patrz punkt 4.5).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę nie należy przyjmować jednocześnie z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy. Zaleca się, aby stosować te produkty lecznicze 6 godzin przed przyjęciem lub 4 godziny po przyjęciu produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę (patrz punkt 4.5).

Suplementy i preparaty wielowitaminowe

Suplementy wapnia, żelaza lub preparaty wielowitaminowe należy przyjmować w tym samym czasie co produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę, podczas posiłku. Jeśli suplementy wapnia, żelaza lub preparaty wielowitaminowe nie mogą być przyjęte w tym samym czasie co produkt zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę, zaleca się, aby stosować te suplementy 6 godzin przed przyjęciem lub 4 godziny po przyjęciu produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę (patrz punkt 4.5).

Metformina

Dolutegrawir zwiększa stężenie metforminy. W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania lub zaprzestawiania jednoczesnego podawania metforminy z produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir i ryłpiwirynę (patrz punkt 4.5). Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego istotne jest kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia skojarzonego z produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir i ryłpiwirynę. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (stopień 3a, klirens kreatyniny [CrCl] 45-59 ml/min) i zalecana jest ostrożność. Należy dokładnie rozważyć zmniejszenie dawki metforminy.

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane *wirusem cytomegalii*, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i rozpoczęcia w razie konieczności leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba

Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu rekonstrukcji immunologicznej; jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt Juluca zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Juluca jest przeznaczony do stosowania jako kompletny schemat leczenia zakażenia HIV-1 i nie powinien być stosowany z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV. Z tego względu nie przedstawiono informacji dotyczących interakcji z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Juluca zawiera dolutegrawir i ryłpiwirynę, dlatego wszystkie interakcje zidentyfikowane dla tych substancji czynnych dotyczą również produktu Juluca. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dolutegrawiru i ryłpiwiryny

Dolutegrawir jest eliminowany głównie przez metabolizm z udziałem urydynodifosforoglukuronozylotransferazy (UGT)1A1. Dolutegrawir jest także substratem UGT1A3, UGT1A9, izoenzymu (CYP)3A4 cytochromu P450, glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności lekowej raka piersi (BCRP). Produkty lecznicze, które indukują te enzymy mogą zmniejszać stężenie dolutegrawiru w osoczu i osłabiać działanie terapeutyczne dolutegrawiru (patrz tabela 1). Skojarzone stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę z innymi produktami leczniczymi hamującymi aktywność tych enzymów może zwiększać stężenie dolutegrawiru w osoczu (patrz tabela 1).

Wchłanianie dolutegrawiru zmniejsza się po zastosowaniu niektórych produktów leczniczych zmniejszających kwasność soku żołądkowego (patrz tabela 1).

Ryłpiwiryna jest metabolizowana głównie z udziałem CYP3A. Produkty lecznicze, które indukują lub hamują aktywność CYP3A, mogą wpływać na klirens ryłpiwiryny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę z produktami leczniczymi, które indukują CYP3A może spowodować zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę (patrz tabela 1). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zwiększenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (patrz tabela 1). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę należy stosować w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A wyłącznie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego może spowodować zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę.

Wpływ dolutegrawiru i ryłpiwiryny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Na podstawie danych *in vivo* i (lub) *in vitro* nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami jakiegokolwiek istotnego enzymu lub

białka transportującego, takiego jak CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (w celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.2).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamuje nerkowe białko transportujące kationy organiczne 2 (OCT2) i nośnik usuwania wielu leków i toksyn 1 (MATE-1). W warunkach *in vivo* u pacjentów obserwowano zmniejszenie klirensu kreatyniny o 10–14% (frakcja wydzielnicza jest zależna od transportu przez OCT2 i MATE-1). W warunkach *in vivo* dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie zależy od OCT2 i (lub) MATE-1 (np. famprydyny [zwanej również dalfamprydyną], metforminy) (patrz Tabela 1 i punkty 4.3 i 4.4).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował białka transportujące wychwyty nerkowego, białka transportujące aniony organiczne (OAT)1 i OAT3. Ze względu na niewystępowanie w warunkach *in vivo* wpływu na farmakokinetykę tenofowiru, który jest substratem OAT, hamowanie OAT1 w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne. Nie badano hamowania OAT3 w warunkach *in vivo*. Dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie zależy od OAT3.

Jest mało prawdopodobne, aby ryłpiwiryna w dawce 25 mg raz na dobę miała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na produkty lecznicze metabolizowane przez enzymy CYP.

Ryłpiwiryna hamuje *in vitro* P-gp (IC_{50} wynosi 9,2 μM). W badaniu klinicznym ryłpiwiryna nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny. Nie można jednak całkowicie wykluczyć, że ryłpiwiryna może zwiększać ekspozycję na inne produkty lecznicze transportowane przez P-gp, które są bardziej wrażliwe na hamowanie jelitowej P-gp, np. eteksylan dabigatranu.

Ryłpiwiryna w warunkach *in vitro* jest inhibitorem białka transportującego MATE-2K z $IC_{50} < 2,7$ nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji obecnie nie jest znane.

Tabela interakcji

W Tabeli 1 wymieniono wybrane potwierdzone i teoretycznie możliwe interakcje między dolutegrawirem, ryłpiwiryną i podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „ C_{max} ”, minimalne zaobserwowane stężenie jako „ C_{min} ”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „ C_t ”).

Tabela 1: Interakcje pomiędzy lekami

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcja Średnia geometryczna zmian (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Substancje czynne o działaniu przeciwwirusowym		
Dizoproksyl tenofowiru i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% C_t ↓ 8%	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
	Tenofowir ↔	
Dizoproksyl tenofowiru i Ryłpiwiryna ^{1,2}	Ryłpiwiryna AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	
	Tenofowir	

	AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Alafenamid tenofowiru i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Alafenamid tenofowiru i Rylpiwiryna ¹	Rylpiwiryna ↔	
Lamiwudyna i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Lamiwudyna i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ (Nie badano)	
Entekawir i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Entekawir i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ (Nie badano)	
Daklataswir i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Daklataswir i Rylpiwiryna	Daklataswir ↔ Rylpiwiryna ↔	
Symeprewir i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Symeprewir i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Symeprewir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
Sofosbuwir i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Sofosbuwir i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuwir ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% Metabolit sofosbuwiru GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	

Ledipaswir i Sofosbuwir i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Ledipaswir i Sofosbuwir i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ AUC ↓ 5% C _{min} ↓ 7% C _{max} ↓ 3% Ledipaswir ↔ AUC ↑ 2% C _{min} ↑ 2% C _{max} ↑ 1% Sofosbuwir ↔ AUC ↑ 5% C _{max} ↓ 4% Metabolit sofosbuwiru GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C _{min} ↑ 10% C _{max} ↑ 8%	
Sofosbuwir i Welpataswir i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Sofosbuwir i Welpataswir i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuwir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Metabolit sofosbuwiru GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Welpataswir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Rybawiryna i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Rybawiryna i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ (Nie badano)	
Inne substancje czynne		
<i>Leki przeciwwirusowe</i>		
Digoksyna i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Digoksyna i Rylpiwiryna ¹	Rylpiwiryna ↔ Digoksyna AUC ↔ C _{min} ND	

	$C_{max} \leftrightarrow$	
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Karbamazepina i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% $C\tau$ ↓ 73%	Leki indukujące metabolizm mogą powodować znaczne zmniejszenie stężeń dolutegrawiru i ryłpiwiryny w osoczu, powodując utratę działania terapeutycznego. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z tymi induktorami metabolizmu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina i Ryłpiwiryna	Ryłpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A).	
Okskarbazepina Fenytoina Fenobarbital i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie stężenia z powodu indukowania UGT1A1 i enzymów CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny.	Leki indukujące metabolizm mogą powodować znaczne zmniejszenie stężeń dolutegrawiru i ryłpiwiryny w osoczu, powodując utratę działania terapeutycznego. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z tymi induktorami metabolizmu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina Fenytoina Fenobarbital i Ryłpiwiryna	Ryłpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A).	
<i>Azolowe leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Ketokonazol i Ryłpiwiryna ^{1, 2}	Ryłpiwiryna AUC ↑ 49% C_{min} ↑ 76% C_{max} ↑ 30% (hamowanie enzymów CYP3A). Ketokonazol AUC ↓ 24% C_{min} ↓ 66% $C_{max} \leftrightarrow$ (indukcja CYP3A z powodu dużej dawki ryłpiwiryny w badaniu).	
Flukonazol Itrakonazol Izawukonazol Pozakonazol Worykonazol i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	

Flukonazol Itrakonazol Izawukonazol Pozakonazol Worykonazol i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↑ Nie badano. Może spowodować zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu (hamowanie enzymów CYP3A).	
<i>Produkty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie stężenia z powodu indukcji UGT1A1 i enzymów CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny.	Jednoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia rylpiwiryny w osoczu. To może spowodować utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i rylpiwirynę. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i rylpiwirynę w skojarzeniu z ziołem dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Dziurawiec zwyczajny i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A).	
<i>Leki blokujące kanały potasowe</i>		
Famprydyna (zwana także dalfamprydyną) i Dolutegrawir	Famprydyna ↑	Jednoczesne stosowanie z dolutegrawirem może wywoływać drgawki spowodowane zwiększeniem stężenia famprydyny w osoczu wynikającym z hamowania OCT2; jednoczesne stosowanie nie było badane. Stosowanie famprydyny jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir i rylpiwirynę jest przeciwwskazane (patrz punkt 4,3).
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Jednoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia rylpiwiryny w osoczu. To może spowodować utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i rylpiwirynę. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i rylpiwirynę w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Omeprazol i Rylpiwiryna ^{1, 2}	Rylpiwiryna AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (zmniejszenie wchłaniania związane ze zwiększeniem pH w żołądku). Omeprazol AUC ↓ 14% C _{min} ND C _{max} ↓ 14%	

Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu (zmniejszenie wchłaniania związane ze zwiększeniem pH w żołądku).	
<i>Antagoniści receptora H₂</i>		
Famotydyna Cymetydyna Nizatydyna Ranitydyna i Dolutedawir	Dolutedawir ↔ (Nie badano)	Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dolutedawir i rylpiwirynę w skojarzeniu z antagonistami receptora H ₂ . Należy stosować wyłącznie leki z grupy antagonistów receptora H ₂ , które można podawać raz na dobę.
Famotydyna i Rylpiwiryna ^{1, 2} Dawka pojedyncza 40 mg przyjęta 12 godzin przed rylpiwiryną	Rylpiwiryna AUC ↓ 9% C _{min} ND C _{max} ↔	Leki z grupy antagonistów receptora H ₂ należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania produktu leczniczego zawierającego dolutedawir i rylpiwirynę (co najmniej 4 godziny później lub 12 godzin wcześniej).
Famotydyna i Rylpiwiryna ^{1, 2} Dawka pojedyncza 40 mg przyjęta 2 godziny przed rylpiwiryną	Rylpiwiryna AUC ↓ 76% C _{min} ND C _{max} ↓ 85% (zmniejszenie wchłaniania związane ze zwiększeniem pH w żołądku).	
Famotydyna Rylpiwiryna ^{1, 2} Dawka pojedyncza 40 mg przyjęta 4 godziny po rylpiwirynie	Rylpiwiryna AUC ↑ 13% C _{min} ND C _{max} ↑ 21%	
Cymetydyna Nizatydyna Ranitydyna i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu (zmniejszenie wchłaniania związane ze zwiększeniem pH w żołądku).	
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy i suplementy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy (np. glinu i magnezu wodorotlenek i (lub) węglan wapnia) i Dolutedawir ¹	Dolutedawir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi).	Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dolutedawir i rylpiwirynę w skojarzeniu z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy. Leki zobojętniające sok żołądkowy należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania produktu leczniczego zawierającego dolutedawir i rylpiwirynę (co najmniej 6 godzin wcześniej lub 4 godziny później).
Leki zobojętniające sok żołądkowy (np.	Rylpiwiryna ↓	

glinu i magnezu wodorotlenek i (lub) węglan wapnia) i Ryłpiwiryna	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu (zmniejszenie wchłaniania związane ze zwiększeniem pH w żołądku).	
Suplementy wapnia i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z suplementami. Suplementy wapnia, suplementy żelaza lub preparaty wielowitaminowe należy przyjmować w tym samym czasie co produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę, z posiłkiem. Jeśli suplementy wapnia, żelaza lub preparaty wielowitaminowe nie mogą być przyjęte w tym samym czasie co produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę, suplementy te należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę (co najmniej 6 godzin wcześniej lub 4 godziny później).
Suplementy żelaza i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi)	
Preparaty wielowitaminowe i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Wiązanie w formie kompleksów z jonami wielowartościowymi)	
<i>Kortykosteroidy</i>		
Prednizon i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Prednizon i Ryłpiwiryna	Ryłpiwiryna ↔ (Nie badano)	
Deksametazon i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Jednoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu. Może to spowodować utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z deksametazonem podawanym ogólnie jest przeciwwskazane (z wyjątkiem jednorazowego podania) patrz punkt 4.3. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia.
Deksametazon i Ryłpiwiryna (podanie ogólne, z wyjątkiem jednorazowego podania)	Ryłpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest zależne od dawki zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A)	
<i>Leki przeciwcukrzycowe</i>		
Metformina i Dolutegrawir ¹	Metformina ↑ AUC ↑ 79% C _{min} ND C _{max} ↑ 66%	W celu utrzymania kontroli glikemii należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania i zaprzestawania jednoczesnego stosowania metforminy z produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir i ryłpiwirynę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć
Metformina i Ryłpiwiryna ¹	Metformina AUC ↔	

	C_{min} ND C_{max} ↔	dostosowanie dawki metforminy podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, wynikające ze zwiększonego stężenia metforminy (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwgruźlicze</i>		
Ryfampicyna i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_{τ} ↓ 72% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A).	Jednoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu. To może spowodować utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z ryfampicyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfampicyna i Ryłpiwiryna ^{1,2}	Ryłpiwiryna AUC ↓ 80% C_{min} ↓ 89% C_{max} ↓ 69% (indukcja enzymów CYP3A). Ryfampicyna AUC ↔ C_{min} ND C_{max} ↔ 25-dezacetylo-ryfampicyna AUC ↓ 9% C_{min} ND C_{max} ↔	
Ryfabutyna i Dolutegrawir ¹	Dolutegrawir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_{τ} ↓ 30% (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A).	
Ryfabutyna i Ryłpiwiryna ¹ 300 mg raz na dobę ²	Ryfabutyna AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-O-dezacetylo-ryfabutyna AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	Jednoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (indukcja enzymów CYP3A). Jeśli produkt Juluca jest stosowany w skojarzeniu z ryfabutyną, należy jednocześnie z produktem Juluca podawać dodatkowe 25 mg ryłpiwiryny na dobę w postaci tabletki przez cały czas skojarzonego leczenia z ryfabutyną (dostępna jest oddzielna postać ryłpiwiryny umożliwiająca dostosowanie dawki, patrz punkt 4.2).
300 mg raz na dobę (+ 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę)	Ryłpiwiryna AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31%	
300 mg raz na dobę (+ 50 mg ryłpiwiryny raz na dobę)	Ryłpiwiryna AUC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%*	

	* w porównaniu z samą ryłpiwiryną 25 mg raz na dobę (indukcja enzymów CYP3A).	
Ryfapentyna i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ (Nie badano)	Jednoczesne podawanie może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu. To może spowodować utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę (indukcja enzymów CYP3A). Stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z ryfapentyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna i Ryłpiwiryna	Ryłpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.	
Leki przeciwmalaryczne		
Artemeter i Lumefantryna i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę w skojarzeniu z artemeterem i lumefantryną.
Artemeter i Lumefantryna i Ryłpiwiryna	Ryłpiwiryna ↓ Nie badano. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji na ryłpiwirynę (indukcja enzymów CYP3A).	
Atowakwon i Proguanil i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Atowakwon i Proguanil i Ryłpiwiryna	Ryłpiwiryna ↔ (Nie badano)	
Antybiotyki makrolidowe		
Klarytromycyna Erytromycyna i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia, np. azytromycyny.
Klarytromycyna Erytromycyna i Ryłpiwiryna	Ryłpiwiryna ↑ Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie ekspozycji na ryłpiwirynę (hamowanie enzymów CYP3A).	
Doustne środki antykoncepcyjne		
Etynyloestradiol (EE) ¹ i Norelgestromin (NGMN) ¹ i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegrawir lub ryłpiwiryna nie wykazują wpływu na klinicznie istotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu i norelgestrominu (dolutegrawir) lub noretyndronu (ryłpiwiryna) w osoczu. Nie jest wymagane dostosowywanie dawek doustnych środków antykoncepcyjnych podczas ich podawania jednocześnie z produktem Juluca.

Etynyloestradiol (EE) ¹ i Noretynndron ¹ i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Noretynndron ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *na podstawie danych historycznych.	
Leki przeciwbólowe		
Metadon i Dolutegrawir ¹ Metadon i Rylpiwiryna ¹	Dolutegrawir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1% Rylpiwiryna: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% *na podstawie danych historycznych.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki podczas rozpoczynania leczenia metadonem w skojarzeniu z produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir i rylpiwirynę. Jednakże zaleca się obserwację stanu klinicznego, ponieważ leczenie podtrzymujące z zastosowaniem metadonu może wymagać dostosowania dawki u niektórych pacjentów.
Paracetamol i Dolutegrawir Paracetamol i Rylpiwiryna ^{1,2}	Dolutegrawir ↔ (Nie badano) Rylpiwiryna AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C _{min} ND C _{max} ↔	
Leki przeciwzakrzepowe		
Eteksylan dabigatranu i Dolutegrawir Eteksylan dabigatranu i Rylpiwiryna	Dolutegrawir ↔ (Nie badano) Rylpiwiryna ↔ Nie badano Eteksylan dabigatranu ↑ Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężeń dabigatranu w osoczu	Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i rylpiwirynę w skojarzeniu z eteksylanem dabigatranu.

	(hamowanie P-gp w jelitach).	
<i>Inhibitory reduktazy HMG CO-A</i>		
Atorwastatyna i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Atorwastatyna i Rylpiwiryna ^{1,2}	Rylpiwiryna AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorwastatyna AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Sildenafil i Rylpiwiryna ^{1,2}	Rylpiwiryna AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C _{min} ND C _{max} ↔	
Wardenafil Tadalafil i Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ (Nie badano)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Wardenafil Tadalafil i Rylpiwiryna	Rylpiwiryna ↔ (Nie badano)	

¹ Interakcja pomiędzy dolutegrawirem i (lub) rylpiwiryną a produktem leczniczym oceniona w badaniu klinicznym. Pozostałe interakcje między lekami są prognostyczne.

² Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecana dawkę rylpiwiryny w celu oceny maksymalnego wpływu na jednocześnie podawany produkt leczniczy.

ND = Nie dotyczy.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Dostępne dane dotyczące możliwych interakcji farmakodynamicznych pomiędzy rylpiwiryną a produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc w EKG są ograniczone. W badaniu u zdrowych osób zastosowane większe niż terapeutyczna dawki rylpiwiryny (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) powodowały wydłużenie odstępu QTc w EKG (patrz punkt 5.1). Produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i rylpiwirynę należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z produktami leczniczymi o znanym ryzyku wywoływania częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W czasie ciąży obserwowano mniejsze ekspozycje na dolutegrawir i rylpiwirynę (patrz punkty 5.1, 5.2). W badaniach klinicznych fazy III, mniejsza ekspozycja na rylpiwirynę podobna do

obserwowanej w czasie ciąży, była związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego. Stosowanie produktu leczniczego Juluca w okresie ciąży nie jest zalecane.

Dane uzyskane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że dolutegrawir nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Dane uzyskane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że ryłpiwiryna wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania tego dwulekowego schematu leczenia u kobiet w ciąży.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dwulekowego schematu leczenia dolutegrawiru z ryłpiwiryną w okresie ciąży.

Dane z dwóch dużych badań dotyczące monitorowania wyników urodzeń (ponad 14000 wyników ciąży) w Botswanie (Tsepamo) i Eswatini, i innych źródeł, nie wskazują na zwiększone ryzyko wad cewy nerwowej po narażeniu na dolutegrawir.

Częstość występowania wad cewy nerwowej w ogólnej populacji wynosi od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń (0,05-0,1%).

Dane z badania Tsepamo nie wskazują na znaczące różnice w częstości występowania wad cewy nerwowej (0,11%) u niemowląt, których matki przyjmowały dolutegrawir w momencie poczęcia (ponad 9400 narażeń) w porównaniu do tych przyjmujących schematy leczenia przeciwretrowirusowego niezawierające dolutegrawiru w momencie poczęcia (0,11%) lub w porównaniu do kobiet niezakażonych HIV (0,07%).

Dane z badania Eswatini wskazują na taką samą częstość występowania wad cewy nerwowej (0,08%) u dzieci, których matki przyjmowały dolutegrawir w momencie poczęcia (ponad 4800 narażeń), jak u dzieci kobiet niezakażonych HIV (0,08%).

Analiza danych zebranych w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (APR) (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) dotyczących ponad 1000 ciąż kobiet, u których w pierwszym trymestrze stosowano leczenie dolutegrawirem i pomiędzy 300 a 1000 ciąż kobiet, u których w pierwszym trymestrze stosowano leczenie ryłpiwiryną, nie wskazuje na zwiększenie ryzyka ciężkich wad wrodzonych u dzieci po leczeniu dolutegrawirem lub ryłpiwiryną w porównaniu do częstości tła lub kobiet zakażonych HIV. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane APR (mniej niż 300 narażeń w pierwszym trymestrze) dotyczące stosowania dolutegrawiru w skojarzeniu z ryłpiwiryną u kobiet w ciąży.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu dolutegrawiru na reprodukcję u zwierząt nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój, w tym wad cewy nerwowej. Badania na zwierzętach z zastosowaniem ryłpiwiryny nie wykazują toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dolutegrawir przenika przez łożysko u ludzi. U kobiet w ciąży zakażonych wirusem HIV, mediana stężenia dolutegrawiru w pępowinie była około 1,3 razy większa w porównaniu ze stężeniem w osoczu krwi obwodowej matki.

Nie ma wystarczających informacji dotyczących wpływu dolutegrawiru na organizm noworodków.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ryłpiwiryna przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane toksykologiczne z badań prowadzonych na zwierzętach wykazały przenikanie ryłpiwiryny do mleka. Dolutegrawir przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach (wykazano, że mediana stężenia dolutegrawiru w mleku ludzkim w stosunku do stężenia w osoczu matki wynosi 0,033). Brak jest wystarczających informacji

dotyczących wpływu dolutegrawiru na organizm noworodków/dzieci.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu dolutegrawiru lub ryłpiwiryny na płodność u mężczyzn lub kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na istotny klinicznie wpływ na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Juluca nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia składnikami produktu Juluca zgłaszano występowanie zmęczenia, zawrotów głowy i senności. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Juluca.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Juluca (podczas badań klinicznych – patrz punkt 5.1), były biegunka (2%) i ból głowy (2%).

Najcięższym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem dolutegrawirem (na podstawie połączonych danych z badań klinicznych fazy IIb i fazy III), zaobserwowanym u jednego pacjenta, była reakcja nadwrażliwości, która obejmowała wysypkę i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Źródła informacji dla bazy danych dotyczących bezpieczeństwa obejmują dwa identyczne, randomizowane, otwarte badania kliniczne SWORD-1 i SWORD-2 (patrz punkt 5.1), zbiorcze dane z badań klinicznych dotyczących poszczególnych składników produktu oraz dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane uznane za co najmniej potencjalnie związane ze stosowaniem składników produktu Juluca w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu są wymienione w Tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych produktu Juluca na podstawie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu Juluca i jego poszczególnych składników

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości ¹	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	zmniejszenie liczby białych krwinek zmniejszenie stężenia hemoglobiny zmniejszenie liczby płytek krwi
	nieznana	niedokrwistość syderoblastyczna ²
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
	nieznana	zespół rekonstrukcji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo) zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (na czczo)
	często	zmniejszenie apetytu zwiększenie stężenia trójglicerydów (na czczo)
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	bezsenna
	często	niezwykłe sny depresja zaburzenia snu nastrój depresyjny lęk
	niezbyt często	myśli samobójcze lub próby samobójcze (w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), napad paniki
	rzadko	samobójstwo (w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie)
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy zawroty głowy
	często	senność
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności zwiększona aktywność amylazy trzustkowej biegunka

	często	ból brzucha wymioty wzdęcia zwiększona aktywność lipazy dyskomfort w jamie brzusznej ból w nadbrzuszu suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferaz (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT))
	często	zwiększone stężenie bilirubiny
	niezbyt często	zapalenie wątroby
	rzadko	ciężka niewydolność wątroby ³
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	ból stawów ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie
Badania diagnostyczne	często	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK), zwiększenie masy ciała
¹ Częstości występowania ustalono na podstawie najwyższych kategorii częstości występowania określonych w połączonych badaniach SWORD lub badaniach z zastosowaniem poszczególnych składników. ² Odwracalna niedokrwistość syderoblastyczna była zgłaszana w przypadku schematów leczenia zawierających dolutegrawir. Rola dolutegrawiru w tych przypadkach jest niejasna. ³ To działanie niepożądane zidentyfikowano po wprowadzeniu do obrotu dolutegrawiru podczas obserwacji jego zastosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Częstość występowania „rzadko” oszacowano na podstawie doniesień po wprowadzeniu do obrotu.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych

Zastosowanie dolutegrawiru lub rylpiwiryny związane było ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy w pierwszym tygodniu leczenia, jeśli podawano je z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i rylpiwirynę i pozostało stabilne po 148 tygodniach leczenia. Średnia zmiana w odniesieniu do wartości początkowej wyniosła 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (SD 10,4 $\mu\text{mol/l}$) po 148 tygodniach leczenia. Zmiany te związane są z hamowaniem transportu aktywnego i nie uważa się ich za istotne klinicznie, ponieważ nie odzwierciedlają one zmian wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie określono swoistych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ostrym przedawkowaniu dolutegrawiru lub rylpiwiryny, z wyjątkiem tych, które są wymienione jako działania niepożądane.

Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń. Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu zawierającego dolutegrawir i rylpiwirynę. W razie przedawkowania, u pacjenta należy zastosować leczenie podtrzymujące oraz prowadzić odpowiednią obserwację, w tym monitorowanie czynności życiowych i EKG (odstęp QT), stosownie do potrzeb. Ze względu na duży stopień wiązania dolutegrawiru i rylpiwiryny z białkami osocza jest mało prawdopodobne, aby substancje czynne mogły być w znacznym stopniu usuwane za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV, skojarzenia leków. Kod ATC: J05 AR 21

Mechanizm działania

Dolutegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV.

Rylpiwiryna jest diarylopirymidynowym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Działanie rylpiwiryny polega na niekompetycyjnym hamowaniu odwrotnej transkryptazy (RT) HIV-1. Rylpiwiryna nie hamuje polimeraz α , β i γ ludzkiego DNA komórkowego.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej

Wartość IC_{50} dla dolutegrawiru u różnych szczepów laboratoryjnych przy użyciu komórek PBMC wynosiła 0,5 nM, a przy użyciu komórek MT-4 wartość ta pozostawała w zakresie 0,7–2 nM. Podobne wartości IC_{50} obserwowano w przypadku szczepów wyodrębnionych klinicznie, bez większych różnic pomiędzy podtypami; w panelu 24 izolatów HIV-1 o podtypach A, B, C, D, E, F i G oraz grupy O średnia wartość IC_{50} wynosiła 0,2 nM (zakres 0,02–2,14). Średnia wartość IC_{50} dla 3 wyodrębnionych szczepów HIV-2 wynosiła 0,18 nM (zakres 0,09–0,61).

Rylpiwiryna wykazuje działanie na laboratoryjne szczepy HIV-1 typu dzikiego w liniach komórkowych limfocytów T w przebiegu ostrego zakażenia, z medianą wartości IC_{50} dla HIV-1/IIIB wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rylpiwiryna wykazuje *in vitro* ograniczone działanie na HIV-2, z wartościami IC_{50} w zakresie od 2 510 do 10 830 nM.

Rylpiwiryna wykazuje także działanie przeciwwirusowe na dużą grupę wyodrębnionych szczepów HIV-1 grupy M (podtypy A, B, C, D, F, G, H), z wartościami IC_{50} w zakresie od 0,07 do 1,01 nM oraz na szczepy grupy O, z wartościami EC_{50} w zakresie od 2,88 do 8,45 nM.

Wpływ surowicy ludzkiej i białek surowicy

W 100% surowicy ludzkiej średnia krotność przesunięcia białkowego dla dolutegrawiru wynosiła 75, co dało wartość IC_{90} skorygowaną dla białka wynoszącą 0,064 µg/ml.

Oslabienie działania przeciwwirusowego rylpiwiryny zaobserwowano w obecności alfa-1-kwaśnej glikoproteiny w stężeniu 1 mg/ml, albuminy surowicy ludzkiej w stężeniu 45 mg/ml i 50% ludzkiej surowicy, co wykazano poprzez mediany wartości IC_{50} wynoszące odpowiednio 1,8, 39,2 i 18,5.

Oporność

Oporność in vitro

W celu badania ewolucji oporności w warunkach *in vitro* wykonuje się serię pasaży. Dla dolutegrawiru, w próbach z zastosowaniem szczepu laboratoryjnego HIV-1 IIIB, podczas pasażowania trwającego 112 dni, wywołane mutacje pojawiały się powoli, z substytucjami w pozycjach S153Y i F; mutacje te nie ulegały selekcji u pacjentów leczonych dolutegrawirem w badaniach klinicznych. W przypadku użycia szczepu NL432 selekcji ulegały mutacje E92Q (krotność zmian [ang. fold change, FC] 3) i G193E (FC 3). Te mutacje ulegały selekcji u pacjentów z istniejącą wcześniej opornością na raltegrawir, którzy byli następnie leczeni dolutegrawirem (jest ona wymieniona jako mutacja wtórna dla dolutegrawiru).

W dalszych doświadczeniach dotyczących selekcji z zastosowaniem izolatów klinicznych podtypu B, mutację R263K zaobserwowano we wszystkich pięciu izolatach (po 20 tygodniach i później). W izolatach podtypu C (n=2) oraz A/G (n=2) substytucja integrazy R263K pojawiła się w jednym izolacie, a G118R w dwóch izolatach. Mutację R263K zaobserwowano u dwóch pacjentów z podtypem B i podtypem C, którzy uczestniczyli w programie badań fazy III przeprowadzonym z udziałem pacjentów leczonych wcześniej ART, nie otrzymujących uprzednio INI. Mutacja ta nie miała jednak wpływu na wrażliwość na dolutegrawir *in vitro*. Mutacja G118R zmniejsza wrażliwość na dolutegrawir u mutantów ukierunkowanych na lokalizację (FC 10), ale nie wykryto jej u pacjentów otrzymujących dolutegrawir w programie badań fazy III.

Pierwotne mutacje powodujące oporność na raltegrawir/elwitegrawir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) nie mają wpływu na wrażliwość na dolutegrawir w warunkach *in vitro* jako pojedyncze mutacje. Gdy mutacje wymienione jako wtórne mutacje związane z inhibitorem integrazy (dotyczące raltegrawiru/elwitegrawiru) dołączono do mutacji pierwotnych (z wyjątkiem przypadków mutacji Q148) w eksperymentach z mutantami ukierunkowanymi na lokalizację, wrażliwość na dolutegrawir pozostaje bez zmian lub na podobnym poziomie w stosunku do wirusa typu dzikiego. W przypadku wirusów z mutacją Q148, zwiększenie wartości FC dla dolutegrawiru obserwuje się jako zwiększenie liczby mutacji wtórnych. Wpływ mutacji Q148 (H/R/K) pozostawał niezmienny również w eksperymentach z pasażowaniem *in vitro* mutantów ukierunkowanych na lokalizację. W seryjnych pasażach szczepu NL432, rozpoczynając od ukierunkowanych na lokalizację mutantów z mutacjami N155H lub E92Q, nie obserwowano dalszej selekcji oporności (niezmieniona wartość FC wynosząca około 1). Natomiast rozpoczynając od mutantów z mutacją Q148H (FC 1) obserwowano różne mutacje wtórne związane z raltegrawirem z następczym zwiększeniem wartości FC do poziomu >10.

Nie określono klinicznie istotnej fenotypowej wartości odcięcia (FC w porównaniu z wirusem typu dzikiego); oporność genotypowa była lepszym wskaźnikiem wyniku.

W warunkach hodowli komórkowej dokonano selekcji szczepów opornych na rylpiwirynę, począwszy od dzikich typów wirusów HIV-1 różnego pochodzenia i różnych podtypów, aż po wirusy HIV-1

oporne na NNRTI. Najczęściej stwierdzanymi podstawieniami aminokwasów, które się ujawniały, były: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Obecność oporności na ryłpiwiryne stwierdzano, jeśli FC dla wartości EC_{50} była większa od biologicznej wartości odcięcia (ang. biological cut-off, BCO) w teście.

Oporność in vivo

W połączonych badaniach SWORD-1 (201636) i SWORD-2 (201637), w ciągu 48 tygodni leczenia z danymi porównawczymi, u dwóch pacjentów stosujących dolutegrawir jednocześnie z ryłpiwiryną i u dwóch pacjentów stosujących swój bieżący schemat leczenia przeciwretrowirusowego (ang. current antiretroviral regimen, CAR) wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne spełniające kryteria wyłączenia z badania (ang. confirmed virologic failure leading to withdrawal, CVW). W sumie u jedenastu pacjentów stosujących dolutegrawir jednocześnie z ryłpiwiryną wystąpiło CVW w ciągu 148 tygodni leczenia (patrz Tabela 3). Substytucje E138E/A i M230M/L związane z wytworzeniem oporności na NNRTI wykryto u trzech i dwóch pacjentów na etapie wyłączenia z badania.

Tabela 3. Podsumowanie danych dotyczących oporności według grupy leków, zebranych u pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym spełniającym kryteria wyłączenia, w fazach wczesnej i późnej zmiany leczenia w badaniach SWORD.

Schemat leczenia / ekspozycja (tygodnie)*	HIV-1 RNA (kopii/ml) (punkt czasowy)		Mutacja według grupy leków Mutacja (FC)**			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (tydzień 24)	466 (tydzień 24 UNS)	G193E	G193E (1,02)	brak	brak
DTG+RPV / 47	1 059 771 (tydzień 36)	1018 (tydzień 36 UNS)	brak	brak	brak	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (tydzień 64)	217 (tydzień 76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (tydzień 64)	1174 (tydzień 64 UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	brak	brak
DTG+RPV / 88	278 (tydzień 76)	2571 (tydzień 88)	brak	brak	brak	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (tydzień 88)	289 (tydzień 88 UNS)	ND	brak	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (tydzień 88)	225 (tydzień 100)	brak	brak	brak	brak
DTG+RPV / 105	651 (tydzień 100)	1105 (tydzień 100 UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (tydzień 112)	230 (tydzień 112 UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	brak	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (tydzień 136)	7247 (tydzień 136 UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* Badanie oporności w momencie niepowodzenia wirusologicznego nie powiodło się u jednego pacjenta, dlatego jego dane nie zostały uwzględnione w tej tabeli.

** Kryteria CVW były spełnione w momencie uzyskania po 1. dniu leczenia dwóch kolejnych wyników miana wirusa ≥ 50 kopii/ml i gdy drugi wynik > 200 kopii/ml.

*** Badania na początku leczenia uwzględniały jedynie dane genotypowe, nie fenotypowe.

CAR = bieżący schemat leczenia przeciwretrowirusowego; DTG+RPV = dolutegrawir plus ryłpiwiryna

SVW = kryteria podejrzanego niepowodzenia wirusologicznego prowadzącego do wyłączenia z badania; CVW = kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego prowadzącego do wyłączenia z badania; BL = wyniki badania oporności wykonanego na początku leczenia; VW = wyniki badania oporności wykonanego po spełnieniu kryteriów CVW; UNS = niezaplanowana wizyta; "ND" badanie na początku leczenia nie zostało wykonane, ponieważ nie pobrano próbek PBMC/krwi pełnej; "brak" wskazuje brak oporności; "NR" wskazuje na brak danych z powodu na niepowodzenia badania lub niedostępności próbek.

U nieleczonych wcześniej pacjentów otrzymujących dolutegrawir + 2 leki z grupy NRTI w badaniach klinicznych fazy IIb i fazy III, nie zaobserwowano oporności na leki z grupy inhibitorów integrazy lub na leki z grupy NRTI (n=876, okres obserwacji 48-96 tygodni).

U pacjentów po stwierdzeniu nieskuteczności wcześniej stosowanych schematów leczenia, lecz którzy nie otrzymywali leków z grupy inhibitorów integrazy (badanie SAILING), substytucje inhibitorów integrazy zaobserwowano u 4/354 pacjentów (okres obserwacji 48 tygodni) leczonych dolutegrawirem, który podawano w skojarzeniu ze schematem podstawowym wybranym przez badacza (ang. background regimen - BR). Wśród tych czterech pacjentów, u dwóch wystąpiła unikatowa substytucja integrazy R263K, z maksymalną zmianą wartości FC równą 1,93, u jednego pacjenta wystąpiła polimorficzna substytucja integrazy V151V/I, z maksymalną zmianą wartości FC równą 0,92, a u jednego pacjenta występowały już wcześniej mutacje integrazy i przyjęto, że otrzymywał on wcześniej inhibitory integrazy lub zakażenie wirusem opornym na inhibitory integrazy nastąpiło w wyniku przeniesienia. Mutacja R263K pojawiała się również w warunkach *in vitro* (patrz wyżej).

W zbiorczej analizie oporności z 48 tygodni badań fazy III z zastosowaniem ryłpiwiryiny u wcześniej nieleczonych pacjentów, u 62 (z całkowitej liczby 72) badanych, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe w grupie otrzymującej ryłpiwirynę, występowała oporność na początku leczenia i w momencie stwierdzenia niepowodzenia. W tej analizie mutacje związane z opornością (ang. resistance-associated mutations, RAM) na NNRTI, ujawniające się w co najmniej 2 niepowodzeniach wirusologicznych na ryłpiwiryne, to: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. W badaniach tych występowanie mutacji V90I i V189I na początku nie wpływało na odpowiedź. Substytucja E138K występowała najczęściej podczas leczenia ryłpiwiryną, często jednocześnie z substytucją M184I. W analizie z 48 tygodni, 31 z 62 niepowodzeń wirusologicznych na ryłpiwiryne miało jednocześnie mutacje RAM na NNRTI i NRTI; 17 z tych 31 miało jednocześnie E138K i M184I. Takie same mutacje występowały najczęściej w analizach z 48 i 96 tygodni. W analizie od tygodnia 48. do tygodnia 96. odnotowano dodatkowe niepowodzenia wirusologiczne: 24 (3,5%) i 14 (2,1%) odpowiednio w grupach otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz.

Oporność krzyżowa

Wirusy z ukierunkowaną mutacją związaną z opornością na INI

Działanie dolutegrawiru określono w odniesieniu do puli 60 wirusów HIV-1 z ukierunkowaną mutacją związaną z opornością na INI (28 z pojedynczą substytucją i 32 z 2 lub więcej substytucjami). Pojedyncze substytucje związane z opornością na INI T66K, I151L i S153Y spowodowały większe niż 2-krotne zmniejszenie wrażliwości na dolutegrawir (zakres: 2,3-krotność do 3,6-krotności wartości odniesienia). Jednoczesne występowanie wielu substytucji T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R lub K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 i substytucji E138/G140/Q148 spowodowało większe niż 2-krotne zmniejszenie wrażliwości na dolutegrawir (zakres: 2,5-krotność do 21-krotności wartości odniesienia).

Wirusy z ukierunkowaną mutacją związaną z opornością na NNRTI

Spośród 67 rekombinowanych laboratoryjnie szczepów HIV-1 z jedną substytucją aminokwasu w pozycji RT związaną z opornością na NNRTI, w tym najczęściej znajdowanych K103N i Y181C, ryłpiwiryne wykazała działanie przeciwwirusowe ($FC \leq BCO$) na 64 (96%) z tych szczepów. Pojedyncze substytucje aminokwasów związane z utratą wrażliwości na ryłpiwiryne to: K101P, Y181I i Y181V. Substytucja K103N nie skutkowała sama w sobie zmniejszoną wrażliwością na ryłpiwiryne, ale występowanie jednocześnie substytucji K103N i L100I powodowało 7-krotne zmniejszenie wrażliwości na ryłpiwiryne.

Uwzględniając wszystkie dostępne dane *in vitro* i *in vivo*, następujące substytucje aminokwasów mogą wpływać na działanie ryłpiwiryny, jeśli występują na początku leczenia: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I lub M230L.

Rekombinowane wyodrębnione szczepy kliniczne

Siedemset pięć wyizolowanych szczepów opornych na raltegrawir, pochodzących od pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie raltegrawirem, przeanalizowano pod względem wrażliwości na dolutegrawir. Dolutegrawir wykazywał wartość FC < 10 wobec 94% z 705 izolatów klinicznych.

Wrażliwość na ryłpiwiryne (FC ≤ BCO) utrzymywała się u 62% z 4786 rekombinowanych wyodrębnionych szczepów klinicznych HIV-1 opornych na efawirenz i (lub) newirapinę.

Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci zakażeni HIV-1

W zbiorczej analizie z 96. tygodnia dotyczącej niepowodzeń wirusologicznych u pacjentów z początkową wiremią ≤ 100 000 kopii/ml i opornością na ryłpiwiryne (n = 5) wykazano oporność krzyżową na efawirenz (n = 3), etrawirynę (n = 4) i newirapinę (n = 1).

Wpływ na elektrokardiogram

Wpływ ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF oceniano w randomizowanym, skrzyżowanym badaniu z podawaniem placebo i aktywnej kontroli (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) u 60 zdrowych dorosłych osób, u których wykonano 13 pomiarów w ciągu 24 godzin w stanie stacjonarnym. Stosowanie ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na odstęp QTc.

Gdy badano stosowanie większych od terapeutycznych dawek ryłpiwiryny 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę u zdrowych dorosłych osób, maksymalne średnie dopasowane czasowo (95% górna granica przedziału ufności) różnice odstępu QTcF w porównaniu do placebo po korekcie dokonanej na początku, wynosiły odpowiednio 10,7 (15,3) i 23,3 (28,4) ms. Podawanie ryłpiwiryny w stanie stacjonarnym w dawkach 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę spowodowało odpowiednio około 2,6-krotne i 6,7-krotne zwiększenie uśrednionej wartości C_{max} w stosunku do średniej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym, zaobserwowanej podczas podawania ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na odstęp QTc po zastosowaniu dolutegrawiru w dawkach około trzykrotnie większych od dawki klinicznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo zmiany terapii ze schematu leczenia przeciwretrowirusowego (zawierającego 2 NRTI w skojarzeniu z INI, NNRTI lub inhibitorem proteazy [ang. protease inhibitor, PI] na podwójny schemat leczenia z zastosowaniem 50 mg dolutegrawiru i 25 mg ryłpiwiryny oceniono w 2 identycznych, trwających 48 tygodni, randomizowanych, otwartych, wieloośrodkowych, prowadzonych w grupach równoległych, badaniach równoważności SWORD-1 (201636) i SWORD-2 (201637). Do badania włączano pacjentów stosujących pierwszy lub drugi schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie i bez rozpoznanej lub podejrzewanej oporności na jakikolwiek lek przeciwretrowirusowy i u których uzyskano stabilną supresję (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup kontynuacji CAR lub zmiany na dwuskładnikowy schemat leczenia zawierający dolutegrawir w skojarzeniu z ryłpiwiryną przyjmowane raz na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniach SWORD był odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia (algorytm oceny stanu chwilowego [ang. snapshot algorithm] dla populacji zgodnej z zamiarem leczenia z ekspozycją na lek [ITT-E]).

Na początku badania, w analizie zbiorczej, cechy były podobne w grupach badanych, przy czym mediana wieku pacjentów wynosiła 43 lata (28%, 50 lat lub starszych; 3% 65 lat lub starszych), 22% było płci żeńskiej, 20% należało do rasy innej niż biała, a 77% spełniało kryteria kategorii klinicznej A według CDC. Mediana liczby komórek CD4⁺ wynosiła około 600 komórek na mm³, z czego u 11% pacjentów liczba CD4⁺ była mniejsza niż 350 komórek na mm³. W analizie zbiorczej 54%, 26% i

20% pacjentów otrzymywało leki z grupy NNRTI, PI lub INI (odpowiednio) jako trzeci składnik podstawowego schematu leczenia przed randomizacją.

Wstępna analiza zbiorcza wykazała, że leczenie z zastosowaniem dolutegrawiru w skojarzeniu z rylpiwiryną jest równoważne CAR, przy czym 95% pacjentów w obu grupach badanych osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy polegający na uzyskaniu miana HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml w 48. tygodniu badania na podstawie algorytmu oceny stanu chwilowego (Tabela 4).

Pierwszorzędowy punkt końcowy i inne wyniki (w tym wyniki podzielone według kluczowych współzmiennych początkowych) połączonych badań SWORD-1 i SWORD-2 przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w 48. tygodniu (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)

	Połączone dane z badań SWORD-1 i SWORD-2***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	486 (95%)	485 (95%)
Różnica między metodami leczenia*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Brak odpowiedzi wirusologicznej**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Przyczyny</u>		
Dane w oknie czasowym nie były <50 kopii/ml	0	2 (<1%)
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	2 (<1%)	2 (<1%)
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn, gdy miano wirusa nie wynosiło <50 kopii/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Zmiana w leczeniu przeciwwirusowym	0	1 (<1%)
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni	24 (5%)	20 (4%)
<u>Przyczyny</u>		
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	17 (3%)	3 (<1%)
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z innych przyczyn	7 (1%)	16 (3%)
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	0	1 (<1%)
Miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml według współzmiennych początkowych		
	n/N (%)	n/N (%)
Początkowa liczba CD4+ (komórki/mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Grupa leków, do której należał trzeci składnik podstawowego schematu leczenia		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Płeć		
Mężczyźni	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Kobiety	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Rasa		
Biała	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Pochodzenie afroamerykańskie, afrykańskie lub inne	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Wiek (lata)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)

≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* Skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych i ocenione z wykorzystaniem marginesu równoważności wynoszącego - 8%. ** Równoważność dolutegrawiru w skojarzeniu z ryłpiwiryną w stosunku do CAR, w odsetku pacjentów uznanych za wirusologicznie nie odpowiadających na leczenie, wykazano z wykorzystaniem marginesu równoważności wynoszącego 4%. Skorygowana różnica (95% CI) -0.6 (-1.7, 0.6). ***Wyniki zbiorczej analizy danych są zgodne z wynikami uzyskanymi w poszczególnych badaniach, dla których różnice stosunku osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego polegającego na uzyskaniu miana HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml w 48. tygodniu badania (na podstawie algorytmu oceny stanu chwilowego) dla DTG+RPV w porównaniu z CAR wynosiły -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) dla SWORD-1 i 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) dla SWORD-2 z ustalonym marginesem równoważności wynoszącym -10%. N = Liczba pacjentów w każdej z leczonych grup CAR = bieżący schemat leczenia przeciwretrowirusowego; DTG+RPV = dolutegrawir w skojarzeniu z ryłpiwiryną; INI = Inhibitor integrazy; NNRTI = nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; PI = Inhibitor proteazy		

W 148. tygodniu połączonych badań SWORD-1 i SWORD-2, u 84% pacjentów stosujących dolutegrawir jednocześnie z ryłpiwiryną, miano HIV-1 RNA w osoczu od początku badania wynosiło < 50 kopii/ml na podstawie algorytmu oceny stanu chwilowego „snapshot algorithm”. Spośród pacjentów, którzy początkowo przyjmowali CAR i zmienili leczenie na dolutegrawir stosowany jednocześnie z ryłpiwiryną w 52. tygodniu, u 90% miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło < 50 kopii/ml w 148. tygodniu leczenia na podstawie algorytmu oceny stanu chwilowego „snapshot algorithm”, co było porównywalne z odsetkiem odpowiedzi (89%) w 100. tygodniu leczenia (podobny czas ekspozycji) u pacjentów stosujących dolutegrawir jednocześnie z ryłpiwiryną od początku badania.

Wpływ na kości

W badaniu cząstkowym DEXA średnia mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density, BMD) uległa zwiększeniu w okresie od początku badania do tygodnia 48. u pacjentów, u których zmieniono leczenie na dolutegrawir w skojarzeniu z ryłpiwiryną (1,34% dla bliższej nasady kości udowej i 1,46% dla kręgosłupa lędźwiowego) w porównaniu do pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przeciwretrowirusowe zawierające fumaran dizoproksylu tenofowiru (ang. tenofovir disoproxil fumarate, TDF) (0,05% dla bliższej nasady kości udowej i 0,15% dla kręgosłupa lędźwiowego). Nie badano korzystnego wpływu na częstość występowania złamań kości.

Ciąża

Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia dolutegrawiru i ryłpiwiryny w okresie ciąży.

Ryłpiwiryna w skojarzeniu ze schematem podstawowym była oceniana w badaniu klinicznym u 19 kobiet w okresie drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz po porodzie. Dane farmakokinetyczne wykazały, że całkowita ekspozycja (AUC) na ryłpiwirynę jako składnika schematu przeciwretrowirusowego była o około 30% mniejsza podczas ciąży w porównaniu z okresem poporodowym (6-12 tygodni). Spośród 12 osób, które ukończyły badanie, 10 osób miało supresję na końcu badania; u pozostałych 2 osób stwierdzono zwiększenie wiremii po porodzie, u 1 osoby z powodu przypuszczalnie niepełnego przestrzegania zaleceń terapii. Nie doszło do przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u wszystkich 10 dzieci urodzonych przez matki, które ukończyły badanie i których status HIV był dostępny. Nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa ryłpiwiryny u dorosłych osób z zakażeniem HIV-1.

W ograniczonym zbiorze danych pochodzących od niewielkiej liczby kobiet otrzymujących 50 mg dolutegrawiru raz na dobę w skojarzeniu ze schematem podstawowym, całkowita ekspozycja (AUC) na dolutegrawir była 37% mniejsza w drugim trymestrze ciąży i 29% mniejsza w trzecim trymestrze ciąży, w porównaniu do okresu po porodzie (6-12 tygodni). Spośród 29 osób, które ukończyły badanie, 27 osób miało supresję na końcu badania. Nie rozpoznano przeniesienia zakażenia z matki na

dziecko. Podczas gdy potwierdzono niewystąpienie zakażenia u 24 niemowląt, status 5 pozostał nieoznaczony z powodu niepełnego badania, patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Juluca w jednej lub więcej podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Juluca jest biorównoważny z tabletką zawierającą 50 mg dolutegrawiru i tabletką zawierającą 25 mg rylpiwiryny podanymi oddzielnie podczas posiłku.

Farmakokinetyka dolutegrawiru jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV. Zmienność PK dolutegrawiru jest niewielka do umiarkowanej. W badaniach fazy I z udziałem zdrowych osób, wartości CVb% dla AUC oraz C_{max} wynosiły od około 20 do 40%, a dla C_{τ} – od 30 do 65% w różnych badaniach. Zmienność PK dolutegrawiru pomiędzy pacjentami była większa u pacjentów zakażonych HIV niż u osób zdrowych. Zmienność u poszczególnych pacjentów (CVw%) jest mniejsza niż zmienność międzyosobnicza.

Właściwości farmakokinetyczne rylpiwiryny oceniono u zdrowych dorosłych osób i u wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Ogólnoustrojowa ekspozycja na rylpiwirynę była ogólnie mniejsza u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 niż u osób zdrowych.

Wchłanianie

Dolutegrawir jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym; mediana T_{max} wynosi 2 do 3 godzin po podaniu dawki leku w postaci tabletki. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie rylpiwiryny w osoczu jest osiągane zwykle w ciągu 4-5 godzin.

Produkt Juluca musi być przyjmowany z posiłkiem w celu uzyskania optymalnego wchłaniania rylpiwiryny (patrz punkt 4.2). Podczas przyjmowania produktu Juluca z posiłkiem, wchłanianie zarówno dolutegrawiru, jak i rylpiwiryny ulegało zwiększeniu. Posiłki o umiarkowanej i dużej zawartości tłuszczu zwiększały wartości AUC(0-∞) dolutegrawiru o około 87% i C_{max} dolutegrawiru o około 75%. Posiłki o umiarkowanej i dużej zawartości tłuszczu zwiększały wartości AUC(0-∞) rylpiwiryny odpowiednio o 57% i 72% i C_{max} rylpiwiryny odpowiednio o 89% i 117%, w porównaniu do podania na czczo. Przyjmowanie produktu Juluca na czczo lub wyłącznie z bogatym w białko napojem odżywczym może powodować zmniejszenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, co może prowadzić do osłabienia działania terapeutycznego produktu leczniczego Juluca.

Bezwzględna biodostępność dolutegrawiru i rylpiwiryny nie była badana.

Dystrybucja

Dane *in vitro* wskazują, że dolutegrawir w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza krwi ludzkiej. Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że u pacjentów zakażonych HIV szacowana objętość dystrybucji wynosi od 17 l do 20 l. Stopień związania dolutegrawiru z białkami osocza nie zależy od stężenia dolutegrawiru. Łączne wskaźniki stężenia radioaktywności związanej z lekiem we krwi i osoczu wynosiły średnio od 0,441 do 0,535, co wskazuje na minimalny związek radioaktywności z elementami komórkowymi krwi. Stężenie niezwiązanej frakcji dolutegrawiru w osoczu jest zwiększone w przypadku małego stężenia albumin w surowicy (<35 g/l), na przykład u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dolutegrawir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). U 13 wcześniej nieleczonych pacjentów, którzy otrzymywali schemat leczenia dolutegrawirem w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, stężenie dolutegrawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło średnio 18 ng/ml (wartość ta jest porównywalna ze stężeniem niezwiązanego leku w osoczu i pozostaje powyżej wartości IC₅₀).

Dolutegrawir jest obecny w męskich i żeńskich narządach płciowych. Wartość AUC w płynie z szyjki macicy i pochwy, tkance szyjki macicy i tkance pochwy odpowiadała 6-10% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym. Wartość AUC w nasieniu stanowiła 7%, a w tkance odbytnicy 17% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym.

Rylpiwiryna w około 99,7% wiąże się *in vitro* z białkami osocza, głównie z albuminami. Nie badano u ludzi rozmieszczenia rylpiwiryny w innych kompartmentach niż osocze (np. płyn mózgowo-rdzeniowy, wydzieliny narządów płciowych).

Metabolizm

Dolutegrawir jest metabolizowany głównie poprzez glukuronidację przez UGT1A1, z niewielkim udziałem CYP3A. Dolutegrawir jest dominującym związkiem krążącym w osoczu; wydalanie substancji czynnej w postaci niezmienionej z moczem jest niewielkie (<1% dawki). Pięćdziesiąt trzy procent całkowitej dawki doustnej jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem. Nie wiadomo, czy całość lub część tej ilości stanowi niewchłonięta substancja czynna, czy też substancja sprzężona w procesie glukuronidacji, wydalone z żółcią, która może ulegać rozpadowi w świetle jelita, tworząc związek macierzysty. Trzydzieści dwa procent całkowitej dawki doustnej jest wydalone z moczem, głównie w postaci glukuronidu dolutegrawiru (18,9% dawki całkowitej), metabolitu powstającego w wyniku N-dealkilacji (3,6% dawki całkowitej) oraz metabolitu powstającego w wyniku utleniania węgla benzyłowego (3,0% dawki całkowitej).

Badania *in vitro* wskazują, że rylpiwiryna jest metabolizowana głównie w procesie oksydacji z udziałem układu cytochromu CYP3A.

Interakcje z lekami

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie wykazywał bezpośredniego ani słabego hamowania (IC₅₀ >50 μM) enzymów cytochromu P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, transferazy urydynodifosfoglukonozyłowej (UGT) 1A1 lub UGT2B7, ani białek transportujących P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 lub MRP4. W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie indukował CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Na podstawie tych danych nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami głównych enzymów lub białek transportujących (patrz punkt 4.5).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie był substratem występujących u ludzi białek transportujących OATP 1B1, OATP 1B3 ani OCT 1.

Eliminacja

Okres półtrwania dolutegrawiru w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 godzin. Szacowany klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosi około 1 l/h u pacjentów zakażonych HIV, co stwierdzono w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Okres półtrwania rylpiwiryny w końcowej fazie eliminacji wynosi około 45 godzin. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki rylpiwiryny znakowanej izotopem ¹⁴C, w kale i w moczu wykrywa się odpowiednio około 85% i 6,1% promieniotwórczości. Około 25% podanej dawki rylpiwiryny jest wydalone z kałem w postaci niezmienionej. Tylko śladowe ilości niezmienionej rylpiwiryny (< 1% dawki) wykryto w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Zarówno produkt Juluca, jak i skojarzone podawanie dolutegrawiru i ryłpiwiryny w osobnych postaciach nie były badane u dzieci. Nie można określić zaleceń dotyczących dawki u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane (patrz punkt 4.2).

Ocena farmakokinetyki dolutegrawiru u 10 pacjentów z populacji młodzieży (w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała ≥ 40 kg) zakażonych HIV-1, którzy otrzymywali już wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe wykazała, że dolutegrawir w dawce doustnej 50 mg raz na dobę zapewniał ekspozycję na dolutegrawir porównywalną z zaobserwowaną u osób dorosłych, które otrzymywały dolutegrawir doustnie w dawce 50 mg raz na dobę. Ocena farmakokinetyki przeprowadzona u 11 dzieci w wieku od 6 do 12 lat wykazała, że dawkowanie 25 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała co najmniej 20 kg i 35 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała co najmniej 30 kg spowodowało podobną jak u dorosłych ekspozycję na dolutegrawir.

Właściwości farmakokinetyczne ryłpiwiryny u 36 wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo, zakażonych HIV-1 pacjentów z populacji młodzieży (w wieku od 12 do <18 lat), otrzymujących ryłpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę były porównywalne z właściwościami farmakokinetycznymi u wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo pacjentów dorosłych z zakażeniem HIV-1 otrzymujących ryłpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę. Masa ciała nie miała wpływu na farmakokinetykę ryłpiwiryny u dzieci i młodzieży w badaniu C213 (od 33 kg do 93 kg), podobnie jak to stwierdzono u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyki oparta na danych uzyskanych u osób dorosłych zakażonych HIV-1 nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku na ekspozycję na dolutegrawir lub ryłpiwirynę. Dane farmakokinetyczne u pacjentów w wieku >65 lat są bardzo ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie nerkowe niezmienionej substancji czynnej stanowi mało znaczącą drogę eliminacji dolutegrawiru. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki dolutegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) oraz w odpowiedniej grupie kontrolnej zdrowych osób. Ekspozycja na dolutegrawir była zmniejszona o około 40% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Mechanizm tego zmniejszenia jest nieznany. Nie badano właściwości farmakokinetycznych ryłpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wydalenie ryłpiwiryny przez nerki jest nieistotne. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę należy stosować z ostrożnością, gdyż stężenia ryłpiwiryny w osoczu mogą zwiększyć się z powodu wtórnych do zaburzeń czynności nerek zmian wchłaniania, dystrybucji i (lub) metabolizmu leku. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, produkt leczniczy zawierający dolutegrawir i ryłpiwirynę można stosować w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Nie badano produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę u pacjentów dializowanych. Ze względu na to, że dolutegrawir i ryłpiwiryna w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie jej z organizmu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dolutegrawir i ryłpiwiryna są metabolizowane i eliminowane przede wszystkim przez wątrobę. Pojedynczą dawkę 50 mg dolutegrawiru podano 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) oraz 8 zdrowym osobom dorosłym o podobnej charakterystyce stanowiącym grupę kontrolną. Choć całkowite stężenie dolutegrawiru w osoczu było podobne, zaobserwowano 1,5 do 2-krotne zwiększenie ekspozycji na niezwiązany dolutegrawir u

pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych.

W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek ryłpiwiryiny, porównującym 8 pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, i 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, stwierdzono, że ekspozycja na ryłpiwirynę jest większa o 47% u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby i większa o 5% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże nie można wykluczyć, że ekspozycja na czynną farmakologicznie, niezwiązaną ryłpiwirynę będzie istotnie zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie uważa się, aby konieczne było dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Child-Pugh). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) na właściwości farmakokinetyczne dolutegrawiru lub ryłpiwiryiny, dlatego stosowanie produktu leczniczego zawierającego dolutegrawir i ryłpiwirynę nie jest zalecane u tych pacjentów.

Płeć

Populacyjne analizy właściwości farmakokinetycznych pochodzące z badań z zastosowaniem poszczególnych składników wykazały, że płeć nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę dolutegrawiru lub ryłpiwiryiny.

Rasa

Nie zidentyfikowano klinicznie istotnych różnic właściwości farmakokinetycznych dolutegrawiru lub ryłpiwiryiny w zależności od rasy.

Jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na dolutegrawir lub ryłpiwirynę. Pacjenci z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C wymagający leczenia przeciw WZW C byli wyłączeni z badań skojarzonego zastosowania dolutegrawiru i ryłpiwiryiny.

Ciąża i połóg

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących skojarzonego stosowania dolutegrawiru i ryłpiwiryiny w okresie ciąży. W ograniczonym zbiorze danych pochodzących od niewielkiej liczby kobiet biorących udział w badaniu IMPAACT P1026, otrzymujących 50 mg dolutegrawiru raz na dobę w drugim trymestrze ciąży, średnie wewnątrzosobnicze wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{24h} dolutegrawiru całkowitego były odpowiednio 26%, 37% i 51% mniejsze w porównaniu z okresem poporodowym; w trzecim trymestrze ciąży wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} były odpowiednio 25%, 29% i 34% mniejsze w porównaniu z okresem poporodowym (patrz punkt 4.6).

U kobiet otrzymujących ryłpiwirynę podawaną w dawce 25 mg raz na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie wartości wewnątrzosobnicze C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitej ryłpiwiryiny były odpowiednio o 21%, 29% i 35% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego; podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} były odpowiednio o 20%, 31% i 42% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego (patrz punkt 4.6).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące dolutegrawiru i ryłpiwiryiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Chociaż nie wykazano działania rakotwórczego dolutegrawiru w długoterminowych badaniach prowadzonych na

zwierzętach, ryłpiwiryna powodowała zwiększenie liczby nowotworów wątrobowokomórkowych u myszy, co może być specyficzne dla gatunku.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że dolutegrawir przenika przez łożysko.

Dolutegrawir nie wpływał na płodność samców i samic szczura przy narażeniu 33 razy większym niż narażenie na podstawie AUC po dawce klinicznej 50 mg stosowanej u ludzi.

Doustne podawanie dolutegrawiru ciężarnym samicom szczura nie wywołało działań toksycznych u samic, toksyczności rozwojowej ani teratogenności (narażenie 38 razy większe niż narażenie kliniczne u ludzi po podaniu dawki 50 mg, na podstawie AUC).

Po doustnym podawaniu dolutegrawiru ciężarnym samicom królika nie zaobserwowano toksyczności rozwojowej ani teratogenności (0,56 wartości narażenia klinicznego u ludzi po podaniu dawki 50 mg, na podstawie AUC).

Badania na szczurach i królikach z zastosowaniem ryłpiwiryny nie wykazały teratogenności ani istotnego toksycznego wpływu na zarodki, płody czy reprodukcję przy narażeniu odpowiednio 15 i 70 razy większym niż narażenie u ludzi podczas stosowania zalecanej dawki 25 mg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K29/32)

Karboksymetyloskrobia sodowa

Sodu stearylofumarat

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon (K30)

Polisorbat 20

Silikonowana celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu. W każdym opakowaniu umieszczona jest jedna butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych i środek pochłaniający wilgoć.

Opakowania zbiorcze zawierają 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych. Każde opakowanie z 30 tabletkami powlekany zawiera środek pochłaniający wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEWNĘTRZNE (TYLKO POJEDYNCZE OPAKOWANIA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Juluca 50 mg/25 mg tabletki powlekane
dolutegrawir/rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz rylpiwiryny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg rylpiwiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1282/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

juluca

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE (TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE – Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Juluca 50 mg/25 mg tabletki powlekane
dolutegrawir/rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz rylpiwiryny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg rylpiwiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1282/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

juluca

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE POŚREDNIE (BEZ BLUE BOX – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Juluca 50 mg/25 mg tabletki powlekane
dolutegrawir/rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz rylpiwiryny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg rylpiwiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1282/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

juluca

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Juluca 50 mg/25 mg tabletki powlekane
dolutegrawir/rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz rylpiwiryny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg rylpiwiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jednowodną.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare BV

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Juluca 50 mg/25 mg tabletki powlekane dolutegrawir/rylpiwiryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Juluca i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Juluca
3. Jak przyjmować lek Juluca
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Juluca
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Juluca i w jakim celu się go stosuje

Juluca jest lekiem zawierającym dwie substancje czynne stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV): dolutegrawir i rylpiwirynę. Dolutegrawir należy do grupy leków przeciwtretowirusowych zwanych *inhibitorami integrazy (INI)*, a rylpiwiryna należy do grupy leków przeciwtretowirusowych zwanych *nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI)*.

Lek Juluca stosuje się w leczeniu zakażenia HIV u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy przyjmują inne leki przeciwtretowirusowe, u których zakażenie HIV-1 jest kontrolowane od co najmniej 6 miesięcy. Lek Juluca może zastąpić obecnie stosowane przez pacjenta leki przeciwtretowirusowe.

Lek Juluca utrzymuje liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta na niskim poziomie. Pomaga to utrzymać właściwą liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Juluca

Kiedy nie przyjmować leku Juluca:

- jeśli pacjent ma uczulenie na dolutegrawir lub rylpiwirynę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie należy przyjmować leku Juluca, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z niżej wymienionych leków, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku Juluca:

- famprydyna (zwana także dalfamprydyną; stosowana w stwardnieniu rozsianym),
- karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina (leki stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym),
- ryfampicyna, ryfapentyna (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy),

- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (leki stosowane w zapobieganiu i leczeniu owrzodzeń żołądka, zgagi lub choroby refluksowej),
- deksametazon (kortykosteroid stosowany w leczeniu wielu stanów chorobowych, takich jak stany zapalne oraz reakcje alergiczne), jeśli przyjmowany jest doustnie lub we wstrzyknięciach, z wyjątkiem jednorazowego podania,
- leki zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (leki pochodzenia roślinnego stosowane w depresji).

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych leków, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym o możliwości zmiany leczenia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcje alergiczne

Lek Juluca zawiera dolutegrawir. Dolutegrawir może powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Juluca.

➔ **Należy przeczytać informacje zawarte w podpunkcie „Reakcje alergiczne” w punkcie 4 tej ulotki.**

Zaburzenia czynności wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma lub miał **problemy z wątrobą**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C. Przed podjęciem decyzji o leczeniu tym lekiem, lekarz może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Należy zwracać uwagę na ważne objawy

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:

- objawy zakażenia i stanu zapalnego,
- bóle stawów, sztywność i schorzenia kości.

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Juluca.

➔ **Należy przeczytać informacje zawarte w podpunkcie „Inne możliwe działania niepożądane” w punkcie 4 tej ulotki.**

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został przebadany u tych pacjentów.

Lek Juluca a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Juluca nie wolno przyjmować z niektórymi innymi lekami (patrz „Kiedy nie przyjmować leku Juluca” wcześniej w punkcie 2).

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Juluca lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Lek Juluca może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu jakichkolwiek leków z poniższej listy:

- metformina, stosowana w leczeniu **cukrzycy**,
- leki, które mogą powodować zagrażające życiu nieregularne bicie serca (*torsade de pointes*). Z uwagi na to, że wiele leków może wywoływać ten stan, w razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą,

- **leki zobojętniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu **niestrawności i zgagi**. **Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Juluca lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu (patrz również punkt 3 „Jak przyjmować lek Juluca”),
 - **suplementy wapnia, suplementy żelaza i preparaty wielowitaminowe** muszą być przyjmowane w tym samym czasie, co lek Juluca, podczas posiłku. Jeśli pacjent nie może przyjąć tych suplementów w tym samym czasie, co lek Juluca, **nie należy przyjmować suplementów wapnia, suplementów żelaza ani preparatów wielowitaminowych** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Juluca lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu (patrz również punkt 3 „Jak przyjmować lek Juluca”),
 - leki zwane **antagonistami receptora H₂** (na przykład cymetydyna, famotydyna, nizatydyna, ranitydyna) stosowane w leczeniu **choroby wrzodowej żołądka lub jelit** lub w celu zmniejszenia **zgagi spowodowanej refluksem żołądkowym**. **Nie należy przyjmować tych leków** w okresie 12 godzin przed przyjęciem leku Juluca lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu (patrz również punkt 3 „Jak przyjmować lek Juluca”),
 - **jakiegokolwiek leki** stosowane w leczeniu **zakażenia HIV**,
 - **ryfabutyna**, stosowana w leczeniu gruźlicy i innych **zakażeń bakteryjnych**. Jeśli pacjent przyjmuje ryfabutyne, lekarz może zdecydować o podaniu dodatkowej dawki ryłpiwiryny w leczeniu zakażenia HIV (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Juluca”),
 - **artemeter** w skojarzeniu z lumefantryną, stosowane w celu zapobiegania **malarii**,
 - **klarytromycyna i erytromycyna**, stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych**,
 - **metadon**, stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów,
 - **etaksylan dabigatranu**, stosowany w leczeniu lub zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi.
- ➔ **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Lekarz może podjąć decyzję o konieczności dodatkowych kontroli.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

➔ **Stosowanie leku Juluca nie jest zalecane**. Pacjentka powinna **poradzić się lekarza**.

Jeśli pacjentka zaszła w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna niezwłocznie powiadomić o tym lekarza. Lekarz zweryfikuje sposób leczenia. Nie należy przerywać stosowania leku Juluca bez konsultacji z lekarzem, gdyż może to być szkodliwe dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielkie ilości dolutegrawiru, składnika leku Juluca mogą przenikać do mleka matki. Nie wiadomo czy ryłpiwiryna, inny składnik leku Juluca może przenikać do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Juluca może powodować zawroty głowy, zmęczenie lub senność i inne działania niepożądane, które powodują zmniejszenie koncentracji.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że lek nie powoduje u niego tych objawów.

Lek Juluca zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Juluca

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka leku Juluca to **jedna tabletka raz na dobę**. Lek Juluca **musi być przyjmowany z posiłkiem**. Posiłek jest istotny do uzyskania właściwego stężenia leku w organizmie. Sam bogatobiałkowy napój odżywczy nie zastępuje posiłku.
- Nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić tabletki, aby zapewnić, że cała dawka zostanie przyjęta.

Ryfabutyna

Ryfabutyna, lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, może zmniejszać ilość leku Juluca w organizmie pacjenta i zmniejszać jego skuteczność.

Jeśli pacjent przyjmuje ryfabutynę, lekarz może zdecydować o podaniu dodatkowej dawki ryłpiwiryny. Należy przyjmować tabletki z ryłpiwiryną jednocześnie z lekiem Juluca.

➔ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania ryfabutyny z lekiem Juluca.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Leki zobojętniające sok żołądkowy, stosowane w leczeniu niestrawności i zgagi, mogą zatrzymać wchłanianie leku Juluca w organizmie pacjenta i zmniejszać jego skuteczność.

Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Juluca lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu.

➔ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania leków zobojętniających sok żołądkowy z lekiem Juluca.

Suplementy wapnia, suplementy żelaza i preparaty wielowitaminowe

Suplementy wapnia, suplementy żelaza i preparaty wielowitaminowe mogą zatrzymać wchłanianie leku Juluca w organizmie pacjenta i zmniejszać jego skuteczność.

Suplementy wapnia, suplementy żelaza lub preparaty wielowitaminowe muszą być przyjmowane w tym samym czasie, co lek Juluca. Lek Juluca musi być przyjmowany z posiłkiem.

Jeśli pacjent nie może przyjąć tych suplementów w tym samym czasie, co lek Juluca, nie powinien przyjmować suplementów wapnia, suplementów żelaza ani preparatów wielowitaminowych w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Juluca lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu.

➔ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania suplementów wapnia, suplementów żelaza i preparatów wielowitaminowych z lekiem Juluca.

Antagoniści receptora H₂ (na przykład cymetydyna, famotydyna, nizatydyna, ranitydyna)

Antagoniści receptora H₂ mogą zatrzymać wchłanianie leku Juluca w organizmie pacjenta i zmniejszać jego skuteczność.

Nie należy przyjmować tych leków w okresie 12 godzin przed przyjęciem leku Juluca lub przez co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu.

➔ Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania tych leków z lekiem Juluca.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Juluca

W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Juluca należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą**. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Juluca.

Pominięcie przyjęcia leku Juluca

Jeśli pacjent zauważy pominięcie dawki w ciągu 12 godzin od czasu, w którym zwykle przyjmuje lek Juluca, powinien jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę leku Juluca musi być przyjęta podczas posiłku. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli pacjent zauważy pominięcie dawki po 12 godzinach, należy opuścić tę dawkę, a kolejne przyjmować o zwykłej porze.

➔ **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu mniej niż 4 godzin od przyjęcia leku Juluca, należy przyjąć wraz z posiłkiem jeszcze jedną tabletkę. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty później niż po 4 godzinach od przyjęcia leku Juluca, nie trzeba przyjmować dodatkowej tabletki, a następną tabletkę przyjąć zgodnie z dotychczasowym schematem.

Nie przerywać stosowania leku Juluca bez konsultacji z lekarzem

Ten lek należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz. Nie przerywać stosowania leku Juluca, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią, **dlatego bardzo ważne jest, aby informować lekarza o wszystkich zmianach stanu zdrowia pacjenta.**

Reakcje alergiczne

Lek Juluca zawiera dolutegrawir. Dolutegrawir może powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Te reakcje mogą wystąpić niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) u pacjentów stosujących dolutegrawir. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- wysypka skórna,
 - wysoka temperatura (*gorączka*),
 - brak energii (*zmęczenie*),
 - obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
 - bóle mięśni lub stawów.
- ➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Lekarz może zdecydować o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub krwi i może zalecić odstawienie leku Juluca.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 osób**:

- ból głowy,
- zawroty głowy,
- biegunka,
- nudności,
- trudności w zasypianiu (*bezsennność*).

Bardzo częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz),
- zwiększenie stężenia cholesterolu,
- zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej (enzym trawienny).

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 osób**:

- utrata apetytu,
- wysypka,
- swędzenie (*świąd*),
- wymioty,
- ból lub dyskomfort w żołądku (*brzuchu*),
- zwiększenie masy ciała,
- wiatry (*wzdęcia*),
- senność,
- zaburzenia snu,

- niezwykle sny,
- brak energii (*zmęczenie*),
- depresja (uczucie głębokiego smutku i braku wartości),
- pogorszenie nastroju,
- lęk,
- suchość w jamie ustnej.

Częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymów wytwarzanych w mięśniach (kinaza fosfokreatynowa),
- zmniejszenie liczby płytek krwi, które biorą udział w procesie krzepnięcia krwi,
- mała liczba białych krwinek,
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny,
- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczów),
- zwiększenie stężenia lipazy (enzym biorący udział w trawieniu tłuszczów),
- zwiększenie stężenia bilirubiny (badanie czynności wątroby) we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób**:

- reakcja alergiczna (*nadwrażliwości*) (patrz „Reakcje alergiczne” wcześniej w tym punkcie),
- zapalenie wątroby,
- myśli i zachowania samobójcze (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),
- napad paniki,
- ból stawów,
- ból mięśni.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1 000 osób**:

- niewydolność wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu lub wyjątkowo ciemne zabarwienie moczu),
 - samobójstwo (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne).
- ➔ **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia psychiczne (patrz również: inne zaburzenia psychiczne wymienione wyżej).

Częstość nieznana

Nie może być określona na podstawie dostępnych danych:

- oznaki i objawy stanu zapalnego lub zakażenia, na przykład gorączka, dreszcze, poty (*zespół reaktywacji immunologicznej*),
- stan, w którym czerwone krwinki nie tworzą się prawidłowo (*niedokrwistość syderoblastyczna*).

Inne możliwe działania niepożądane

U pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego

Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Mogą wystąpić objawy zakażenia, spowodowane przez wcześniejsze, utajone zakażenia, które uwidoczniły się podczas zwalczania ich przez organizm. Do objawów zazwyczaj należy **gorączka** oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy,
- ból brzucha,

- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, kiedy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on również zaatakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:

- kołatania serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia lub jeśli pacjent zauważy jakikolwiek z powyższych objawów:

➔ **Należy natychmiast powiadomić lekarza.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem.

Bóle stawów, sztywność i schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV może rozwinąć się zaburzenie zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują leczenie skojarzone,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości to:

- sztywność stawów,
- bóle stawów (zwłaszcza w biodrze, kolanach lub barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:

➔ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Wpływ na masę ciała, stężenia lipidów i glukozy we krwi

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Juluca

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Nie wyjmować środka pochłaniającego wilgoć.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Juluca

- Substancjami czynnymi leku są dolutegrawir i ryłpiwiryna. Każda tabletka zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru i ryłpiwiryny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 25 mg ryłpiwiryny.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, powidon (K29/32), karboksymetyloskrobia sodowa, sodu stearylofumarany, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, powidon (K30), polisorbata 20, silikonowana celuloza mikrokrystaliczna, alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).
Patrz „Kiedy nie przyjmować leku Juluca” i „Lek Juluca zawiera laktozę” w punkcie 2.
- Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Jak wygląda lek Juluca i co zawiera opakowanie

Juluca tabletki powlekane ma postać różowych, owalnych, obustronnie wypukłych tabletek z napisem „SV J3T” wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletki powlekane są dostępne w butelkach z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych i środek pochłaniający wilgoć w celu zmniejszenia wilgotności. Po otwarciu butelki należy pozostawić w niej środek pochłaniający wilgoć, nie należy go usuwać.

Dostępne są również opakowania zbiorcze, które zawierają 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.