

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Juluca 50 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир (dolutegravir) и рилпивирин хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин (rilpivirine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 52 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розови, овални, двойноизпъкнали таблетки, с размер приблизително 14 x 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „SV J3T“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Juluca е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни с вирусна супресия (HIV-1 РНК <50 копия/ml) на стабилна антиретровирусна схема в продължение на най-малко шест месеца, без анамнеза за вирусологичен неуспех и без известна или подозирана резистентност към някой от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза или интегразен инхибитор (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Juluca трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната доза Juluca е една таблетка веднъж дневно. Juluca трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Налични са и отделни лекарствени продукти, съдържащи само долутегравир или само рилпивирин, за случаите, при които е показано прекъсване или коригиране на дозата на едно от активните вещества (вж. точка 4.5). В тези случаи лекарят трябва да се консултира с Кратката характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза на Juluca, трябва да приеме Juluca с храна възможно най-скоро, при условие че приемът на следващата доза не е в рамките на 12 часа. Ако приемът на следващата доза е в рамките на 12 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а трябва просто да поднови обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 4 часа след прием на Juluca, трябва да приеме друга таблетка Juluca с храна. Ако пациентът повърне след повече от 4 часа след прием на Juluca, не трябва да приема друга доза Juluca до следващата доза по обичайната схема.

Старческа възраст

Налични са ограничени данни за употребата на Juluca при пациенти на възраст на и над 65 години. Няма данни при пациенти в старческа възраст да се налага приложение на доза, различна от тази при по-млади възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност, комбинацията от Juluca с мощен инхибитор на СУРЗА трябва да се прилага само, ако ползата надвишава риска. Няма налични данни при лица на диализа, въпреки че при тази популация не се очакват разлики във фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh score А или В). Juluca трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Няма налични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh score С), затова приложението на Juluca при тези пациенти не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Juluca при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Бременност

Безопасността и ефикасността на Juluca по време на бременност все още не са установени. Налични са ограничени данни относно употребата на долутегравир по време на бременност. Наблюдавани са по-ниски експозиции на долутегравир и рилпивирин по време на бременност. Препоръки за корекция на дозата на Juluca не могат да бъдат дадени. Поради това употребата на Juluca по време на бременност не се препоръчва (вж. точки 4.4, 4.6, 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение

Juluca трябва да се приема перорално, веднъж дневно **с храна** (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираната таблетка да се поглъща цяла с вода и да не се дъвче или натрошава.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти:

- фампридин (известен също като далфампридин);

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
- рифампицин, рифапентин;
- инхибитори на протонната помпа, като омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;
- системно прилаган дексаметазон, освен като лечение с единична доза;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предаване на HIV

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Реакции на свръхчувствителност

При прием на долутегравир са съобщавани реакции на свръхчувствителност, характеризирани се с обрив, конституционални находки и, понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции. Приемът на Juluca трябва да се спре незабавно, ако се появят признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (включително, но не само, тежък обрив или обрив, придружен от повишени чернодробни ензими, висока температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, орални лезии, конюнктивит, оток на лицето, еозинофилия, ангиоедем). Трябва да се проследява клиничният статус, включително чернодробните аминотрансферази и билирубина. Забавяне в спирането на лечението с Juluca, след появата на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща алергична реакция.

Сърдечносъдова система

При дози, надвишаващи терапевтичната (75 и 300 mg веднъж дневно), употребата на рилпивириин се свързва с удължаване на QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 5.1). Рилпивириин в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала. Juluca трябва да се прилага с повишено внимание, когато се употребява едновременно с лекарствени продукти с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Juluca не води до излекуване на HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова пациентите трябва да останат под строго клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Остеонекроза

Макар да се счита, че етиологията е многофакторна (включваща употреба на кортикостероиди, бифосфонати, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза са съобщавани при пациенти с напреднал етап на HIV болестта и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Пациенти с хепатит В или С

Няма налични клинични данни при пациенти с коинфекция с хепатит В. Лекарите трябва да се придържат към текущите указания за лечение на HIV инфекция при пациенти, които са коинфектирани и с вируса на хепатит В. Налични са ограничени данни при пациенти с коинфекция с хепатит С. Наблюдавана е по-висока честота на повишени стойности на ченодробните биохимични показатели (Степен 1) при пациенти, лекувани с долутегравир и рилпивирин, коинфектирани с хепатит С, в сравнение с тези, които не са коинфектирани. Препоръчва се проследяване на чернодробната функция при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Juluca не трябва да се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV (вж. точка 4.5).

Juluca не трябва да се прилага по едно и също време с H₂-рецепторни антагонисти. Препоръчва се тези лекарствени продукти да се прилагат 12 часа преди или 4 часа след прием на Juluca (вж. точка 4.5).

Juluca не трябва да се прилага по едно и също време с антиацидни средства. Препоръчва се тези лекарствени продукти да се прилагат 6 часа преди или 4 часа след прием на Juluca (вж. точка 4.5).

Добавки, съдържащи калций или желязо, или мултивитаминови трябва да се приемат по едно и също време с Juluca, с храна. Ако добавките, съдържащи калций или желязо, или мултивитаминовите не могат да се приемат по едно и също време с Juluca, се препоръчва тези добавки да се приемат 6 часа преди или 4 часа след прием на Juluca (вж.точка 4.5).

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и при спиране на съпътстващо приложение на Juluca с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при съпътстващо лечение с Juluca. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с умерено бъбречно увреждане (стадий 3а креатининов клирънс [CrCl] 45–59 ml/min) и се препоръчва по-внимателен подход. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

Juluca не трябва да се приема с никакъв друг лекарствен продукт, съдържащ долутегравир или рилпивирин, освен в случай на едновременно приложение с рифабутин (вж. точка 4.5).

Бременност

Безопасността и ефикасността на Juluca по време на бременност все още не са установени. Налични са ограничени данни относно употребата на долутегравир по време на бременност. По време на бременност са наблюдавани по-ниски експозиции на долутегравир или рилпивирин, когато са приемани веднъж дневно, в комбинация с основна схема на лечение. Във фаза 3 проучванията по-ниската експозиция на рилпивирин, подобна на наблюдаваната по време на бременност, се свързва с повишен риск от вирусологичен неуспех. Препоръки за корекция на дозата на Juluca не могат да бъдат дадени. Поради това употребата на Juluca по време на бременност не се препоръчва (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.2).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност в момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или до влошаване на симптомите. Такива реакции обикновено са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички симптоми на възпаление трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves (базедова болест) и автоимунен хепатит), но съобщаваното време до настъпването им варира повече и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Помощни вещества

Juluca съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Juluca е предназначен за употреба като цялостна схема за лечение на HIV-1 инфекция и не трябва да се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV. Поради това не е предоставена информация относно лекарствени взаимодействия с други антиретровирусни лекарствени продукти. Juluca съдържа долутегравири и рилпивирин, следователно всички взаимодействия, установени при тези активни вещества, се отнасят и за Juluca. Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на долутегравири и рилпивирин

Долутегравири се елиминира главно чрез метаболизъм от уридин дифосфат глюкуронил трансфераза (UGT)1A1. Долутегравири, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, цитохром P450 (CYP)3A4, P-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP); следователно лекарствени продукти, които индуцират тези ензими, може да понижат плазмената концентрация на долутегравири и да намалят терапевтичния ефект на долутегравири (вж. Таблица 1). Едновременно приложение на Juluca с други лекарствени продукти, които инхибират тези ензими, може да повиши плазмената концентрация на долутегравири (вж. Таблица 1).

Абсорбцията на долутегравири се намалява от определени антиацидни лекарствени продукти (вж. Таблица 1).

Рилпивирин се метаболизира основно от CYP3A. Следователно лекарствени продукти, които индуцират или инхибират CYP3A, може да повлияят на клирънса на рилпивирин (вж. точка 5.2). Едновременно приложение на Juluca с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин, което може да намали терапевтичния ефект на Juluca (вж. Таблица 1). Едновременно приложение на Juluca с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин (вж. Таблица 1).

Едновременно приложение на Juluca с лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на рилпивирин, което може потенциално да намали терапевтичния ефект на Juluca.

Ефекти на долутегравир и рилпивирин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на някой основен ензим или транспортер, като СУР3А4, СУР2С9 и Р-гр (за повече информация вижте точка 5.2).

In vitro, долутегравир инхибира бъбречния транспортер 2 на органични катиони (organic cation transporter 2, OCT2) и мултилекарствения и токсин екструдиращ транспортер 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1, MATE1). *In vivo* при пациенти е наблюдавано понижаване на креатининовия клирънс с 10-14% (секреторната фракция е зависима от транспорта с OCT2 и MATE1). *In vivo* долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OCT2 и/или MATE1 (напр. фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 1 и точки 4.3 и 4.4).

In vitro долутегравир инхибира бъбречните ъптейк транспортери, транспортерите на органични аниони (OAT)1 и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Инхибиране на OAT3 не е проучвано *in vivo*. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

Рилпивирин 25 mg веднъж дневно е малко вероятно да има клинично значим ефект върху експозицията на лекарствени продукти, метаболизиращи от СУР ензими.

Рилпивирин инхибира Р-гр *in vitro* (IC_{50} е 9,2 μ M). В клинично проучване рилпивирин не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин. Въпреки това не може да бъде напълно изключено, че рилпивирин може да повиши експозицията на други лекарствени продукти, транспортирани от Р-гр, които са по-чувствителни към инхибиране на чревния Р-гр, напр. дабигатран етексилат.

Рилпивирин е *in vitro* инхибитор на транспортера MATE-2K с IC_{50} от < 2,7 nM. Клиничните последици от тази находка понастоящем са неизвестни.

Таблица на лекарствените взаимодействия

Избрани установени и теоретични взаимодействия между долутегравир, рилпивирин и едновременно прилагани лекарствени продукти, са изброени в Таблица 1. (повишаването е означено с „↑”, понижаването – с „↓”, без промяна – с „↔”, площта под кривата концентрация-време – с „AUC”, максималната наблюдавана концентрация - с „ C_{max} ”, минималната наблюдавана концентрация - с „ C_{min} ”, концентрацията в края на дозовия интервал – с „ C_t ”).

Таблица 1: Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Антивирусни активни вещества		
Тенофовир дизопроксил/ Долутегравир ¹	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% C_t ↓ 8%	Не се изисква коригиране на дозата.

Тенофовир дизопростил/ Рилпивирин ^{1,2}	Тенофовир ↔ Рилпивирин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Тенофовир AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Тенофовир алафенамид/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Тенофовир алафенамид/ Рилпивирин ¹	Рилпивирин ↔	
Ламивудин/ Долутегравир	Долутегравир ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Ламивудин/ Рилпивирин	Рилпивирин ↔ (Не е проучвано)	
Ентекавир/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Ентекавир/ Рилпивирин	Рилпивирин ↔ (Не е проучвано)	
Даклатасвир/ Долутегравир ¹	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45%	Не се изисква коригиране на дозата.
Дакластавир/ Рилпивирин	Дакластавир ↔ Рилпивирин ↔	
Симепревил/ Долутегравир	Долутегравир ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Симепревил/ Рилпивирин	Рилпивирин ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Симепревил ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	

<p>Софосбувир/ Долутегравир¹</p> <p>Софосбувир/ Рилпивирин</p>	<p>Долутегравир ↔ (Не е проучвано)</p> <p>Рилпивирин ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Софосбувир ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21%</p> <p>Софосбувир метаболит GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔</p>	<p>Не се изисква коригиране на дозата.</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир/ Долутегравир¹</p> <p>Ледипасвир/Софосбувир/ Рилпивирин</p>	<p>Долутегравир ↔ (Не е проучвано)</p> <p>Рилпивирин ↔ AUC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3%</p> <p>Ледипасвир ↔ AUC ↑ 2% C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1%</p> <p>Софосбувир ↔ AUC ↑ 5% C_{max} ↓ 4%</p> <p>Софосбувир метаболит GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%</p>	<p>Не се изисква коригиране на дозата.</p>
<p>Софосбувир/ Велпатасвир/ Долутегравир¹</p> <p>Софосбувир/ Велпатасвир/ Рилпивирин</p>	<p>Долутегравир ↔ (Не е проучвано)</p> <p>Рилпивирин ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Софосбувир ↔ AUC ↔ C_{max} ↔</p> <p>Софосбувир метаболит GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Велпатасвир ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p>	<p>Не се изисква коригиране на дозата.</p>
<p>Рибавирин/</p>	<p>Долутегравир ↔</p>	<p>Не се изисква коригиране на дозата.</p>

Долутегравир	(Не е проучвано)	
Рибавирин/Рилпивирин	Рилпивирин ↔ (Не е проучвано)	
Други активни вещества		
<i>Антиаритмични средства</i>		
Дигоксин/Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Дигоксин/Рилпивирин ¹	Рилпивирин ↔ Дигоксин AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин/ Долутегравир ¹	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Метаболитните индуктори може значително да понижат плазмените концентрации на долутегравир/рилпивирин, което да доведе до загуба на терапевтичен ефект. Едновременното приложение на Juluca с тези метаболитни индуктори е противопоказано (вж. точка 4.3).
Карбамазепин/ Рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не е проучвано. Очакват се значими понижения на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензимите).	
Оскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал/ Долутегравир	Долутегравир ↓ Не е проучвано. Очаква се понижение поради индуциране на UGT1A1 и CYP3A ензимите, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин.	Метаболитните индуктори могат значително да понижат плазмените концентрации на долутегравир/рилпивирин, което да доведе до загуба на терапевтичния ефект. Едновременното приложение на Juluca с тези метаболитни индуктори е противопоказано (вж. точка 4.3).
Оскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал/ Рилпивирин	Рилпивирин ↓ Не е проучвано. Очакват се значими понижения на плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A ензимите).	

<i>Азолови противогъбични средства</i>		
Кетоконазол/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Кетоконазол/ Рилпивири ^{1,2}	Рилпивири ^{1,2} AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (инхибиране на CYP3A ензимите) Кетоконазол AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (индуциране на CYP3A поради висока доза на рилпивири ^{1,2} в проучването)	
Флуконазол Итраконазол Изавуконазол Позаконазол Вориконазол/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Флуконазол Итраконазол Изавуконазол Позаконазол Вориконазол/ Рилпивири ^{1,2}	Рилпивири ^{1,2} ↑ Не е проучвано. Може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивири ^{1,2} (инхибиране на CYP3A ензимите)	
<i>Растителни продукти</i>		
Жълт кантарион/ Долутегравир	Долутегравир ↓ Не е проучвано. Очаква се понижение поради индуциране на UGT1A1 и CYP3A ензимите, очаква се понижаване на експозицията, подобно на наблюдаваното с карбамазепин.	Едновременното приложение може да доведе до значителни понижения на плазмените концентрации на рилпивири ^{1,2} . Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Juluca. Едновременното приложение на Juluca с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3).
Жълт кантарион/ Рилпивири ^{1,2}	Рилпивири ^{1,2} ↓ Не е проучвано. Очакват се значителни понижения на плазмените концентрации на рилпивири ^{1,2} (индуциране на CYP3A)	

	ензимите).	
<i>Блокери на калиевите канали</i>		
Фампридин (известен също като далфампридин)/ Долутегравир	Фампридин ↑	Едновременното приложение на долутегравир има потенциал да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OCT2; едновременното приложение не е проучено. Едновременното приложение на фампридин с Juluca е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
Омепразол Лансопразол Рабепразол Пантопразол Езомепразол/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Едновременното приложение може значително да понижи плазмената концентрация на рилпивириин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Juluca. Едновременното приложение на Juluca с инхибитори на протонната помпа е противопоказано (вж. точка 4.3).
Омепразол/ Рилпивириин ^{1,2}	Рилпивириин AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН).	
Лансопразол Рабепразол Пантопразол Езомепразол/ Рилпивириин	Омепразол AUC ↓ 14% C _{min} NA C _{max} ↓ 14%	
	Рилпивириин ↓ Не е проучвано. Очакват се значителни понижения на плазмените концентрации на рилпивириин (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН).	
<i>H₂-рецепторни антагонисти</i>		
Фамотидин Циметидин Низатидин Ранитидин/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Комбинацията на Juluca с H ₂ -рецепторни антагонисти трябва да се прилага с особено внимание. Трябва да се използват само H ₂ -рецепторни антагонисти, които могат да се прилагат веднъж дневно.
Фамотидин/ Рилпивириин ^{1,2} 40 mg единична доза, приета 12 часа преди рилпивириин	Рилпивириин AUC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔	Приемът на H ₂ -рецепторните антагонисти трябва да е достатъчно разграничен във времето спрямо приема на Juluca (минимум 4 часа след или 12 часа преди това).

<p>Фамотидин/ Рилпивирин^{1,2} 40 mg единична доза, приета 2 часа преди рилпивирин</p> <p>Фамотидин/ Рилпивирин^{1,2} 40 mg единична доза, приета 4 часа след рилпивирин</p> <p>Циметидин Низатидин Ранитидин/ Рилпивирин</p>	<p>Рилпивирин AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН).</p> <p>Рилпивирин AUC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21%</p> <p>Рилпивирин ↓ Не е проучвано. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН).</p>	
<p><i>Антиацидни средства и добавки</i></p>		
<p>Антиацидни средства (напр. алуминиев и магнезиев хидроксид и/или калциев карбонат)/ Долутегравир¹</p> <p>Антиацидни средства (напр. алуминиев и магнезиев хидроксид и/или калциев карбонат)/ Рилпивирин</p>	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C₂₄ ↓ 74% (комплексно свързване с поливалентни йони)</p> <p>Рилпивирин ↓ Не е проучвано. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН).</p>	<p>Комбинацията на Juluca с антиацидни средства трябва да се прилага с особено внимание. Приемът на антиацидните средства трябва да е достатъчно разграничен във времето спрямо приема на Juluca (минимум 6 часа преди или 4 часа след това).</p>
<p>Добавки, съдържащи калций/ Долутегравир¹</p>	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C₂₄ ↓ 39% (комплексно свързване с поливалентни йони)</p>	<p>Комбинацията на Juluca с добавки трябва да се прилага с особено внимание. Добавките, съдържащи калций, добавките, съдържащи желязо и мултивитамините трябва да се приемат по едно и също време с Juluca, с храна.</p>
<p>Добавки, съдържащи желязо/ Долутегравир¹</p>	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56% (комплексно свързване с поливалентни йони)</p>	<p>Ако добавките, съдържащи калций, добавките, съдържащи желязо или мултивитамините не могат да се приемат по едно и също време с Juluca, техният прием трябва да е достатъчно разграничен във</p>

Мултивитамини/ Долутегравири ¹	Долутегравири ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (комплексно свързване с поливалентни йони)	времето спрямо приема на Juluca (минимум 6 часа преди или 4 часа след това).
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон/ Долутегравири ¹	Долутегравири ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Не се изисква коригиране на дозата.
Преднизон/ Рилпивирин	Рилпивирин ↔ (Не е проучвано)	
Дексаметазон/ Долутегравири	Долутегравири ↔ (Не е проучвано)	Едновременното приложение може да причини значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Juluca. Едновременното приложение на Juluca със системно приложен дексаметазон е противопоказано (освен като единична доза) (вж. точка 4.3). Трябва да се обмислят алтернативи, особено за дългосрочно приложение.
Дексаметазон/ Рилпивирин (системно приложение, с изключение на приложение на единична доза)	Рилпивирин ↓ Не е проучвано. Очакват се дозозависими понижения в плазмените концентрации на рилпивирин. (индуциране на CYP3A ензимите).	
<i>Антидиабетни средства</i>		
Метформин/ Долутегравири ¹	Метформин ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и при спиране на едновременно приложение на Juluca с метформин, за поддържане на гликемичния контрол. При пациенти с умерено бъбречно увреждане трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин, при едновременно приложение с долутегравири, поради повишения риск от лактатна ацидоза при пациенти с умерено бъбречно увреждане поради повишена концентрация на метформин (точка 4.4).
Метформин/ Рилпивирин ¹	Метформин AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Антимикробактериални средства</i>		
Рифампицин/ Долутегравири ¹	Долутегравири ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (индуциране на UGT1A1 и CYP3A ензимите)	Едновременното приложение може да причини значими понижения в плазмените концентрации на рилпивирин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Juluca. Едновременното приложение на Juluca с рифампицин е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифампицин/ Рилпивирин ^{1,2}	Рилпивирин AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (индуциране на CYP3A ензимите)	

	<p>Рифампицин $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} NA$ $C_{max} \leftrightarrow$ 25-дезацетил- рифампицин $AUC \downarrow 9\%$ $C_{min} NA$ $C_{max} \leftrightarrow$</p>	
<p>Рифабутин/ Долутегравир¹</p>	<p>Долутегравир \leftrightarrow $AUC \downarrow 5\%$ $C_{max} \uparrow 16\%$ $C_t \downarrow 30\%$ (индуциране на UGT1A1 и CYP3A ензимите)</p>	<p>Вероятно е едновременното приложение да доведе до значими понижения в плазмените концентрации на рилпивириин (индуциране на CYP3A ензимите). Когато Juluca се прилага едновременно с рифабутин, трябва да се приема допълнителна таблетка рилпивириин 25 mg дневно по същото време, когато се приема и Juluca, докато продължава този едновременен прием на рифабутин (за това коригиране на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само рилпивириин, вж. точка 4.2).</p>
<p>Рифабутин/Рилпивириин¹ 300 mg веднъж дневно²</p>	<p>Рифабутин $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ 25-<i>O</i>-дезацетил- рифабутин $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$</p>	
<p>300 mg веднъж дневно (+25 mg веднъж дневно рилпивириин)</p> <p>300 mg веднъж дневно (+50 mg веднъж дневно рилпивириин)</p>	<p>Рилпивириин $AUC \downarrow 42\%$ $C_{min} \downarrow 48\%$ $C_{max} \downarrow 31\%$</p> <p>Рилпивириин $AUC \uparrow 16\%^*$ $C_{min} \leftrightarrow^*$ $C_{max} \uparrow 43\%^*$</p> <p>* в сравнение с 25 mg веднъж дневно рилпивириин самостоятелно</p> <p>(индуциране на CYP3A ензимите)</p>	
<p>Рифапентин/ Долутегравир</p> <p>Рифапентин/ Рилпивириин</p>	<p>Долутегравир \downarrow (Не е проучвано)</p> <p>Рилпивириин \downarrow Не е проучвано. Очакват се значими понижения в плазмените концентрации на рилпивириин.</p>	<p>Едновременното приложение може да доведе до значими понижения в плазмените концентрации на рилпивириин. Това може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Juluca (индуциране на CYP3A ензимите). Едновременното приложение на Juluca с рифапентин е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>

<i>Антималарийни средства</i>		
Артемедер/ Лумефантрин/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Комбинацията на Juluca и артемедер/лумефантрин трябва да се използва с повишено внимание.
Артемедер/ Лумефантрин/ Рилпивириин	Рилпивириин ↓ Не е проучвано. Очаква се понижена експозиция на рилпивириин (индуциране на CYP3A ензимите).	
Атовахон/ Прогуанил/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Атовахон/ Прогуанил/ Рилпивириин	Рилпивириин ↔ (Не е проучвано)	
<i>Макролидни антибиотици</i>		
Кларитромицин Еритромицин/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Когато е възможно, трябва да се обмислят алтернативи като азитромицин.
Кларитромицин Еритромицин/ Рилпивириин	Рилпивириин ↑ Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция на рилпивириин. (инхибиране на CYP3A ензимите).	
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинилестрадиол (ЕЕ) ¹ и Норелгестромин (NGMN) ¹ / Долутегравир	Долутегравир ↔ ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Долутегравир или рилпивириин не променят плазмените концентрации на етинилестрадиол и норелгестромин (долутегравир) или норетиндрон (рилпивириин) в клинично значима степен. Не се изисква коригиране на дозата на пероралните контрацептиви, когато се приемат едновременно с Juluca.
Етинилестрадиол (ЕЕ) ¹ и Норетиндрон ¹ / Рилпивириин	Рилпивириин ↔* ЕЕ ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Норетиндрон ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *на базата на исторически контроли	
<i>Аналгетици</i>		
Метадон/ Долутегравир	Долутегравир ↔	Не се изисква коригиране на дозата при

<p>Долутегравир¹</p> <p>Метадон/ Рилпивирин¹</p>	<p>Метадон ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_t ↓ 1%</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔*</p> <p>R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14%</p> <p>*на базата на исторически контроли</p>	<p>започване на едновременно приложение на метадон с Juluca. Въпреки това се препоръчва клинично проследяване, тъй като при някои пациенти може да се наложи коригиране на поддържащата терапия с метадон.</p>
<p>Парацетамол/ Долутегравир</p> <p>Парацетамол/ Рилпивирин^{1,2}</p>	<p>Долутегравир ↔ (Не е проучвано)</p> <p>Рилпивирин AUC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔</p> <p>Парацетамол AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔</p>	<p>Не се изисква коригиране на дозата.</p>
<p><i>Антикоагуланти</i></p>		
<p>Дабигатран етексилат/ Долутегравир</p> <p>Дабигатран етексилат/ Рилпивирин</p>	<p>Долутегравир ↔ (Не е проучвано)</p> <p>Рилпивирин ↔ Не е проучвано. Дабигатран етексилат ↑ Не може да се изключи риск от повишаване на плазмените концентрации на дабигатран (инхибиране на интестиналния P-gp).</p>	<p>Комбинацията от Juluca с дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание.</p>
<p><i>Инхибитори на HMG CO-A редуктазата</i></p>		

Аторвастатин/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Аторвастатин/ Рилпивирин ^{1,2}	Рилпивирин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Аторвастатин AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	
<i>Инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE-5)</i>		
Силденафил/ Долутегравир	Долутегравир ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Силденафил/ Рилпивирин ^{1,2}	Рилпивирин AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Силденафил AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Варденафил Тадалафил/ Долутегравир	Долутегравир ↔ (Не е проучвано)	Не се изисква коригиране на дозата.
Варденафил Тадалафил/ Рилпивирин	Рилпивирин ↔ (Не е проучвано)	

¹ Взаимодействието между долутегравир и/или рилпивирин и лекарствения продукт е оценявано в клинично проучване. Всички други посочени лекарствени взаимодействия са очаквани.

² Това проучване за лекарствени взаимодействия е проведено с доза, по-висока от препоръчителната доза за рилпивирин, като е оценен максималният ефект върху едновременно приложението на лекарствения продукт.

NA = Неприложимо

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Налични са ограничени данни за потенциала за фармакодинамично взаимодействие между рилпивирин и лекарствени продукти, които удължават QTc интервала на ЕКГ. В проучване със здрави доброволци, при дози на рилпивирин, надвишаващи терапевтичната (75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно), се наблюдава удължаване на QTc интервала на ЕКГ (вж. точка 5.1). Juluca трябва да се прилага с повишено внимание при едновременна употреба с лекарствения продукт с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал (ЖДРП) трябва да преминат тест за бременност преди започване на лечение с Juluca. ЖДРП, които приемат Juluca, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на рилпивирин при бременни жени.

Предварителните данни от обсервационно проучване предполагат повишена честота на дефекти на невралната тръба (0,9%) при майките с експозиция на долутегравир към момента на зачеване, в сравнение с майките на терапевтични схеми, които не съдържат долутегравир (0,1%).

Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5 до 1 случай на 1 000 живородени (0,05 - 0,1%). Тъй като дефектите на невралната тръба възникват през първите 4 седмици от развитието на плода (когато невралната тръба се затваря), този потенциален риск се отнася за жени с експозиция на долутегравир към момента на зачеване и при ранна бременност. Поради потенциалния риск от дефекти на невралната тръба долутегравир не трябва да се използва през първия триместър, освен ако няма друга алтернатива.

Изходът на повече от 1 000 случая на бременност с експозиция на долутегравир през втория и третия триместър при бременни жени не показва данни за повишен риск от малформации и отрицателни ефекти върху плода и новороденото. Въпреки това, тъй като не е известен механизмът, по който долутегравир може да влияе върху бременността при хора, не може да се потвърди безопасност при употреба през втория и третия триместър.

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни с долутегравир не са установени неблагоприятни последици за развитието, включително дефекти на невралната тръба (вж. точка 5.3). Установено е, че долутегравир преминава през плацентата при животни. Проучвания при животни с рилпивирин не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

По време на бременност са наблюдавани по-ниски експозиции на долутегравир и рилпивирин (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

Употребата на Juluca по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

Не е известно дали долутегравир или рилпивирин се екскретират в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на долутегравир и рилпивирин в млякото. При плъхове в период на лактация, на които е приложена единична перорална доза долутегравир 50 mg/kg на 10-тия ден след раждането, долутегравир е открит в млякото в концентрации, обикновено по-високи от тези в кръвта. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравир или рилпивирин върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучвания при животни не показват клинично значими ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение със съставките на Juluca са съобщавани умора, замаяност и сънливост. При оценка на способността на пациента за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежелани реакции на Juluca.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Клиничните данни за безопасност с Juluca са ограничени. Най-често съобщаваните нежелани реакции, за които се счита, че е възможно или е вероятно да са свързани с комбинираното приложение на долутегравир плюс рилпивирин при 513 инфектирани с HIV-1 участници в клиничните изпитвания Фаза III (вж. точка 5.1), са диария (2%) и главоболие (2%).

Най-тежката нежелана реакция, която е възможно да е свързана с лечението с долутегравир (от сборните данни от клинични проучвания Фаза II и Фаза III), наблюдавана при един отделен пациент, е реакция на свръхчувствителност, включваща обрив и тежки чернодробни ефекти (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, за които се счита, че е поне възможно да са свързани с лечението с активните вещества на Juluca, от клинични изпитвания и пост-маркетингов опит, са изброени в Таблица 2 по системно-органен клас и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Обобщение в табличен вид на нежеланите реакции на Juluca въз основа на клинични проучвания и постмаркетингов опит с Juluca и с отделните активни вещества на Juluca

Системо-органен клас	Категория по честота*	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	чести	намален брой бели кръвни клетки
		понижен хемоглобин
		намален брой тромбоцити
Нарушения на имунната система	нечести	свръхчувствителност (вж. точка 4.4)
	с неизвестна честота	синдром на имунна реактивация
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести	повишен общ холестерол (на гладно)
		повишен LDL холестерол (на гладно)

	чести	намален апетит повишени триглицериди (на гладно)
Психични нарушения	много чести	безсъние
	чести	необичайни сънища депресия нарушения на съня потиснато настроение тревожност
	нечести	суицидни мисли или опит за самоубийство (особено при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване)
Нарушения на нервната система	много чести	главоболие замаяност
	чести	сънливост
Стомашно-чревни нарушения	много чести	гадене повишена панкреатична амилаза диария
	чести	болка в корема повръщане флатуленция повишена липаза коремн дискомфорт болка високо в корема сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	много чести	повишени трансаминази (повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспаргат аминотрансфераза (AST))
	чести	повишен билирубин
	нечести	хепатит
	редки	остра чернодробна недостатъчност**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	обрив сърбеж
Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	нечести	артралгия миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	умора

Изследвания	чести	повишени стойности на креатин фосфокиназа (СРК)
* Честотите са определени на базата на максималните честоти, наблюдавани в сборните проучвания SWORD или в проучванията с отделните активни вещества. ** Тази нежелана реакция е установена при постмаркетингово наблюдение на долутегравир в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Категорията на честота „редки“ е оценена на базата на постмаркетингови съобщения.		

Описание на избрани нежелани реакции

Промени в лабораторните биохимични показатели

Долутегравир или рилпивирин се свързват с повишени стойности на серумния креатинин през първата седмица от лечението, когато се прилагат с други антиретровирусни лекарствени продукти. Повишения на серумния креатинин настъпват през първите четири седмици от лечението с Juluca и остават стабилни до 48 седмици. След 48 седмици лечение се наблюдава средна промяна от изходното ниво от 8,22 $\mu\text{mol/l}$ (диапазон - 26,5 до 51,2 $\mu\text{mol/l}$). Тези промени са свързани с инхибиране на активния транспорт и не се считат за клинично значими, тъй като не отразяват промяна в степента на гломерулна филтрация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране с долутегравир или рилпивирин, освен тези, изброени като нежелани реакции.

Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такъв. Няма специфично лечение при предозиране с Juluca. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо наблюдение, включително проследяване на жизнените показатели и ЕКГ (QT интервал) при нужда. Тъй като долутегравир и рилпивирин се свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно диализата да доведе до значително отстраняване на активните вещества.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR21

Механизъм на действие

Долутегравир инхибира HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), което е от съществено значение за цикъла на репликация на HIV.

Рилпивирин е диарилпиримидинов нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI) на HIV-1. Действието на рилпивирин се медира от неконкурентно инхибиране на обратната транскриптаза (RT) на HIV-1. Рилпивирин не инхибира човешките клетъчни ДНК полимерази α , β и γ .

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност в клетъчна култура

IC₅₀ за долутегравир при различни лабораторни щамове, при използване на моноклеарни клетки от периферна кръв (PBMC), е 0,5 nM, а при използване на MT-4 клетки, е в диапазон 0,7-2 nM. Сходни IC₅₀ стойности са наблюдавани за клинични изолати без някаква съществена разлика между отделните подтипове; в панел от 24 HIV-1 изолата от подтип А, В, С, D, Е, F и G и група О, средната стойност на IC₅₀ е 0,2 nM (диапазон 0,02-2,14). Средната IC₅₀ стойност за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (диапазон 0,09-0,61).

Рилпивирин демонстрира активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 при остро инфекцирана Т-клетъчна линия с медиана на IC₅₀ стойността за HIV-1/ПВВ 0,73 nM (0,27 ng/ml). Рилпивирин показва ограничена *in vitro* активност срещу HIV-2 със IC₅₀ стойности, вариращи от 2 510 до 10 830 nM.

Рилпивирин също така показва антивирусна активност срещу широк панел от HIV-1 група М (подтип А, В, С, D, F, G, H) първични изолати с IC₅₀ стойности, вариращи от 0,07 до 1,01 nM и група О първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи от 2,88 до 8,45 nM.

Ефект на човешки серум и серумни протеини

В 100% човешки серум, средното изместване на протеини за долутегравир е 75 пъти, което води до коригирана стойност за протеините IC₉₀ от 0,064 µg/ml.

Понижение в антивирусната активност на рилпивирин се наблюдава при наличие на 1 mg/ml алфа-1 кисел гликопротеин, 45 mg/ml човешки серумен албумин и 50% човешки серум, демонстрирано чрез медианите на IC₅₀ стойностите, съответно 1,8, 39,2 и 18,5.

Резистентност

Резистентност in vitro

За проучване на развитието на резистентност *in vitro* е използван сериен пасаж. За долутегравир, при използване на лабораторен щам HIV-1 ПВВ по време на пасаж за период от 112 дни, селектираните мутации се появяват бавно, със субституции на позиции S153Y и F. Тези мутации не са селектирани при пациенти, лекувани с долутегравир в клиничните проучвания. При използване на щам NL432 са селектирани интегразни мутации E92Q (3-кратна промяна) и G193E (3-кратна промяна). Тези мутации са селектирани при пациенти с предшестваща резистентност към ралтегравир, които след това са лекувани с долутегравир (изброени като вторични мутации за долутегравир).

В допълнителни опити за селектиране с клинични изолати на подтип В, при всички пет изолата е наблюдавана мутация R263K (след 20 седмици и след това). При изолати подтип С (n=2) и А/G (n=2) е селектирана интегразна субституция R263K в един изолат и G118R в два изолата.

R263K е съобщена при двама отделни пациенти с подтип В и подтип С в клиничната програма фаза III за вече лекувани с антиретровирусна терапия и нелекувани с интегразни инхибитори, но без ефекти върху чувствителността към долутегравири *in vitro*. G118R намалява чувствителността към долутегравири при място-насочени мутантни форми (10-кратна промяна), но не е установена при пациенти, приемащи долутегравири по програмата във Фаза III.

Първични мутации за ралтегравири/елвитегравири (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не повлияват чувствителността към долутегравири *in vitro* като единични мутации. Когато мутации, изброени като вторични мутации, свързани с интегразен инхибитор (за ралтегравири/елвитегравири), се включат към първичните мутации (с изключение на Q148) в експерименти с място-насочени мутантни форми, чувствителността към долутегравири остава на същото или близко ниво до дивия тип. В случай на вируси с Q148 мутация, с нарастването на броя на вторичните мутации се наблюдава повишаване на промяната в чувствителността на долутегравири. Ефектът от Q148-мутациите (H/R/K) също е в съответствие с *in vitro* пасажни експерименти с място-насочени мутантни форми. В сериен пасаж с щам NL432 с място-насочени мутантни форми на N155H или E92Q, не е наблюдавано допълнително селектиране на резистентност (кратната промяна не се променя и е около 1). За разлика от това, при започване на пасажа с мутантни форми с мутация Q148H (1-кратна промяна), са наблюдавани различни вторични мутации, свързани с ралтегравири с последващо повишаване на кратната промяна до стойности >10.

Клинично приложима фенотипна гранична стойност (кратна промяна спрямо див тип вирус) не е определена; генотипната резистентност е по-добър прогностичен фактор за крайния изход.

Щамове, резистентни към рилпивирин, са селектирани в клетъчна култура, като се започва от див тип HIV-1 с различен произход и подтипове, както и NNRTI-резистентен HIV-1. Най-често наблюдаваните субституции на аминокиселини, които възникват, са: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I. Счита се, че има резистентност към рилпивирин, когато кратната промяна на EC₅₀ стойността е над биологичната прагова стойност (biological cut-off, BCO) в анализа.

Резистентност in vivo

Две лица от сборните проучвания SWORD-1 (201636) и SWORD-2 (201637) от всяко рамо на лечение, са имали потвърден вирусологичен неуспех, довел до отпадане по всяко време в периода до 48 седмици. При един участник с установени проблеми в придържане към терапевтичната схема, приемал долутегравири плюс рилпивирин, е наблюдавана комбинация от субституция K101K/E, свързана с NNRTI резистентност, без намалена чувствителност към рилпивирин (кратна промяна=1,2). Не се наблюдава интегразна резистентност. Вирусният товар на този пациент е бил 1 059 771 копия/ml на визитата за оттегляне от проучването поради подозиран вирусологичен неуспех и <50 копия/ml на визитата за оттегляне от проучването. Не са наблюдавани възникнали при лечението субституции, свързани с резистентност, при другите трима участника, които са имали потвърден вирусологичен неуспех.

При пациенти без предшестващо лечение, приемащи долутегравири + 2 NRTI във фаза IIb и фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа на интегразните инхибитори или към класа на NRTI (n=876, проследяване за 48-96 седмици).

При пациенти с предходни неуспешни терапии, но без предшестващо лечение с класа на интегразните инхибитори (проучване SAILING), субституции, свързани с интегразния инхибитор, са наблюдавани при 4/354 пациенти (проследяване 48 седмици), лекувани с долутегравири, приеман в комбинация с избрана от изследователя основна терапевтична схема (BR). От тези четирима участници, двама са имали уникална R263K интегразна субституция, с максимална кратна промяна 1,93 пъти, един участник е имал полиморфна V151V/I интегразна субституция, с максимална кратна промяна 0,92 пъти и един участник е имал предшестващи

интегразни мутации и се предполага, че е имал експозиция на интегразен инхибитор или е инфектиран с вирус, резистентен към интегразен инхибитор, чрез трансмисия. Мутацията R263K също така е селектирана *in vitro* (вж. по-горе).

Във фаза III проучванията с рилпивирин, в сборния анализ на резистентността на 48-ма седмица, направен при пациенти без предшестващо лечение, при 62 (от общо 72) случая на вирусологичен неуспех в рамките на рилпивирин има данни за резистентност на изходно ниво и към момента на неуспеха. При този анализ мутациите, свързани с резистентност (resistance-associated mutations, RAM), и съответно свързани с резистентност към NNRTI, които се развиват при поне 2 случая на вирусологичен неуспех на рилпивирин, са: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. В проучванията наличието на мутации V90I и V189I на изходно ниво, не повлиява отговора. Субституцията E138K се появява най-често по време на лечение с рилпивирин, обикновено в комбинация със субституцията M184I. В анализа на 48-ма седмица, 31 от 62 вирусологични неуспеха на рилпивирин имат едновременно NNRTI и NRTI мутации, свързани с резистентност; 17 от тези 31 имат комбинация от E138K и M184I. Най-честите мутации са едни и същи в анализите на 48-ма седмица и 96-та седмица. В анализа от 48-ма до 96-та седмица, са настъпили допълнително 24 (3,5%) и 14 (2,1%) вирусологични неуспеха съответно в рамките на рилпивирин и в рамките на ефавиренц.

Кръстосана резистентност

Вирус с място-насочени INI мутации

Активността на долутегравир е определена спрямо панел от 60 INI-резистентни HIV-1 вируси с място-насочени мутации (28 с единични субституции и 32 с 2 или повече субституции). Единичните субституции, свързани с INI резистентност, T66K, I151L и S153Y водят до повече от 2-кратно намаляване на чувствителността към долутегравир (диапазон: 2,3-кратно до 3,6-кратно спрямо стандарт). Комбинации на множествени субституции T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R или K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 и субституции при E138/G140/Q148 показват повече от 2-кратно намаляване на чувствителността към долутегравир (диапазон: 2,5-кратно до 21-кратно спрямо стандарт).

Вирус с място-насочени NNRTI мутации

В панел от 67 HIV-1 рекомбинантни лабораторни щамове със субституция на една аминокиселина в обратната транскриптаза (RT) на позиции, свързани с резистентност към NNRTI, включително най-често срещаните K103N и Y181C, рилпивирин демонстрира антивирусна активност (кратната промяна \leq биологичната прагова стойност, $FC \leq BCO$) спрямо 64 (96%) от тези щамове. Субституциите на една аминокиселина, свързани със загубата на чувствителност към рилпивирин, са: K101P, Y181I и Y181V. Субституцията K103N само по себе си не води до намалена чувствителност към рилпивирин, но комбинацията от K103N и L100I води до 7-кратно намаление на чувствителността към рилпивирин.

Вземайки предвид всички налични *in vitro* и *in vivo* данни, следните субституции на аминокиселини, когато присъстват на изходно ниво, е вероятно да повлияят на активността на рилпивирин: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I или M230L.

Рекомбинантни клинични изолати

Седемстотин и пет изолата, резистентни към ралтегравир, от пациенти, лекувани с ралтегравир, са анализирани за чувствителност към долутегравир. Долутегравир показва кратна промяна <10 срещу 94% от всичките 705 клинични изолата.

Рилпивирин запазва чувствителност (кратната промяна \leq биологичната прагова стойност, $FC \leq BCO$) срещу 62% от 4786 HIV-1 рекомбинантни клинични изолати, резистентни към ефавиренц и/или неврапин.

Нелекувани досега HIV-1 инфектирани възрастни пациенти

В сборните анализи за вирусологичен неуспех на 96-та седмица, при вирусен товар на изходно ниво $\leq 100\ 000$ копия/ml и резистентност към рилпивирин ($n = 5$), участниците имат кръстосана резистентност към ефавиренц ($n = 3$), етравирин ($n = 4$) и невирапин ($n = 1$).

Ефекти върху електрокардиограмата

Ефектът на рилпивирин в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно върху QTcF интервала е оценен в рандомизирано, плацебо- и активно- (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано, кръстосано проучване при 60 здрави възрастни, с 13 измервания в рамките на 24 часа в стационарно състояние. Рилпивирин в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала.

При проучването на дози рилпивирин, надвишаващи терапевтичната, 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно при здрави възрастни, максималните средни съпоставени по време (горна граница на 95% доверителен интервал) разлики в QTcF интервала, в сравнение с плацебо, след корекция спрямо изходните стойности, са съответно 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) ms. Приложението на рилпивирин 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно в стационарно състояние води до средна C_{max} , която съответно е приблизително 2,6 пъти и 6,7 пъти по-висока от средната C_{max} в стационарно състояние, наблюдавана при препоръчителната доза рилпивирин от 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани значими ефекти на долутегравир върху QTc интервала при дози, надвишаващи клиничната доза приблизително 3 пъти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на преминаване от една антиретровирусна схема (съдържаща 2 NRTI плюс INI или NNRTI, или PI) към двойна схема с долутегравир 50 mg и рилпивирин 25 mg, са оценени в 2 идентични 48-седмични, рандомизирани, отворени, многоцентрови, паралелногрупови проучвания за неинфериорност SWORD-1 (201636) и SWORD-2 (201637). Участниците са включвани, ако са били на своята първа или втора антиретровирусна терапевтична схема без анамнеза за вирусологичен неуспех, не са имали подозирана или известна резистентност към някое антиретровирусно лекарство и са били със стабилна вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) в продължение на най-малко 6 месеца преди скрининга. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да продължат настоящата антиретровирусна схема на лечение (current antiretroviral regimen, CAR) или да преминат на схема с двете активни вещества долутегравир плюс рилпивирин, приемани веднъж дневно. Първичната крайна точка за ефикасност на проучванията SWORD е процентът на участниците с плазмена HIV-1 РНК < 50 копия/ml на 48-ма седмица (алгоритъм от типа Snapshot за ИТТ-Е популацията).

В сборния анализ на изходно ниво характеристиките са сходни между терапевтичните рамена с медиана на възрастта на участниците 43 години (28% 50-годишни или по-възрастни; 3% 65-годишни или по-възрастни), 22% жени, 20%, които не са от бялата раса и 77% са били CDC Клас А. Медианата на броя на CD4+ клетките е около 600 клетки на mm^3 , като 11% са с брой CD4+ клетки под 350 клетки на mm^3 . В сборния анализ 54%, 26% и 20% от участниците са приемали на изходно ниво съответно NNRTI, PI или INI като трети клас лекарствен продукт, преди рандомизацията.

Сборният първичен анализ показва неинфериорност на долутегравир плюс рилпивирин спрямо CAR, като 95% от участниците в двете рамена са постигнали първичната крайна точка от < 50 копия/ml плазмена HIV-1 РНК на 48-ма седмица, въз основа на алгоритъма от типа Snapshot (Таблица 3).

Първичната крайна точка и други крайни резултати (включително крайни резултати по ключови основни ковариати) за сборните проучвания SWORD-1 и SWORD-2, са показани в Таблица 3.

Таблица 3: Вирусологични резултати от рандомизирано лечение на 48-ма седмица (алгоритъм от типа Snapshot)

	Сборни данни от SWORD-1 и SWORD-2 ***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 РНК <50 копия/ml	486 (95%)	485 (95%)
Разлика в лечението*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Вирусологично неповлияване**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Причини</u>		
Данни в прозореца, които не са <50 копия/ml	0	2 (<1%)
Прекратено поради липса на ефикасност	2 (<1%)	2 (<1%)
Прекратено по други причини, докато не е <50 копия/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Промяна в ART	0	1 (<1%)
Без вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	24 (5%)	20 (4%)
<u>Причини</u>		
Прекъснато проучване/изпитвано лекарство поради нежелано събитие или смърт	17 (3%)	3 (<1%)
Прекъснато проучване/изпитвано лекарство по други причини	7 (1%)	16 (3%)
Липсващи данни за този времеви прозорец, но в проучването	0	1 (<1%)
HIV-1 РНК <50 копия/ml по ковариати на изходно ниво		
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ на изходно ниво (клетки/mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Клас на третия лекарствен продукт на изходно ниво		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Пол		
Мъжки	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Женски	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Раса		
Бяла	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Афроамериканска/С африкански произход/друга	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Възраст (години)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
* Коригирана спрямо изходните стратификационни фактори и оценена с използване на граница за неинфериорност от - 8%.		
** Неинфериорността на долутегравир плюс рилпивирин спрямо CAR, в дела на участниците, класифицирани като вирусологично неповлияващи се, се показва при граница за неинфериорност от 4%. Коригирана разлика (95% CI) -0,6 (-1,7; 0,6).		

***Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези от отделните проучвания, при които разликите в процентите, отговарящи на първичната крайна точка от <50 копия/ml плазмена HIV-1 РНК на 48-ма седмица (на базата на алгоритъм тип Snapshot) за DTG+RPV спрямо CAR, са -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) за SWORD-1 и 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) за SWORD-2, с предварително определена граница за неинфериорност от -10%.

N = Брой участници във всяко терапевтично рамо

CAR = Настояща антиретровирусна схема; DTG+RPV = долутегравир плюс рилпивирин;

INI = Интегразен инхибитор; NNRTI = Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза;

PI = Протеазен инхибитор

Ефекти върху костите

В DEXA подпроучване средната костна минерална плътност (bone mineral density, BMD) нараства от изходно ниво до седмица 48 при участниците, които преминават на долутегравир плюс рилпивирин (1,34% за бедрената кост и 1,46% за лумбалната част на гръбначния стълб) в сравнение с тези, които продължават на лечение с TDF-съдържаща антиретровирусна схема (0,05% за бедрената кост и 0,15% за лумбалната част на гръбначния стълб). Някакъв благоприятен ефект върху честотата на фрактурите не е изучаван.

Бременност

Няма налични данни за ефикасност и безопасност за комбинацията на долутегравир и рилпивирин по време на бременност. Рилпивирин в комбинация с основна схема на лечение е оценен в едно клинично изпитване при 19 бременни жени по време на второто и третото тримесечие, и в следродилния период. Фармакокинетичните данни показват, че общата експозиция (AUC) на рилпивирин, като част от антиретровирусна схема на лечение, е с приблизително 30% по-ниска по време на бременността, в сравнение с периода след раждането (6-12 седмици). От 12-те участнички, завършили проучването, 10 са били със супресия в края на проучването; при другите 2 участнички е наблюдавано повишаване на вирусния товар след раждането, като при 1 участничка това се дължи на подозрение за субоптимално придържане към лечението. При всичките 10 бебета, родени от майките, завършили изпитването и за които има данни за HIV статус, не е установено предаване от майка на дете. Не се установяват нови находки по отношение на безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на рилпивирин при HIV-1 инфектирани възрастни.

При ограничени данни от малък брой жени, приемали долутегравир 50 mg веднъж дневно, в комбинация с основна схема на лечение, общата експозиция (AUC) на долутегравир е с 37% по-ниска през 2-рото тримесечие на бременността, и с 29% по-ниска през 3-то тримесечие на бременността, в сравнение със следродилния период (6-12 седмици). От 29-те участнички, завършили проучването, 27 са били със супресия в края на проучването. Не е установено предаване от майка на дете. Докато за 24 кърмачета е потвърдено, че не са инфектирани, 5 кърмачета са неопределени поради непълни изследвания, вижте точки 4.2, 4.4 и 5.2.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Juluca в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на HIV инфекция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Juluca е биоеквивалентен на таблетка долутегравир 50 mg и таблетка рилпивирин 25 mg, приети заедно с храна.

Фармакокинетичните свойства на долутегравир са сходни при здрави и HIV-инфектирани лица. Фармакокинетичната вариабилност на долутегравир е ниска до умерена. В проучвания Фаза I при здрави лица, CVb% за AUC и C_{max} между отделните участници варира от ~20 до 40% и St варира от 30 до 65% в проучванията. Фармакокинетичната вариабилност на долутегравир между отделните участници е по-висока при HIV-инфектираните в сравнение със здравите лица. Интериндивидуалната вариабилност (CVw%) е по-ниска от вариабилността между отделните участници.

Фармакокинетичните свойства на рилпивирин са оценени при здрави възрастни лица и при възрастни пациенти с HIV-1 инфекция, нелекувани с антиретровирусни средства. Системната експозиция на рилпивирин като цяло е по-ниска при HIV-1 инфектираните пациенти, отколкото при здравите участници.

Абсорбция

Долутегравир се абсорбира бързо след перорално приложение, с медиана на T_{max} на 2-рия до 3-тия час след доза в таблетна форма. След перорално приложение максималната плазмена концентрация на рилпивирин обикновено се достига в рамките на 4-5 часа.

Juluca трябва да се приема с храна, за да се постигне оптимална абсорбция на рилпивирин (вж. точка 4.2). Когато Juluca се приема с храна, абсорбцията както на долутегравир, така и на рилпивирин се повишава. Храни с умерено и високо съдържание на мазнини повишават AUC(0-∞) на долутегравир с приблизително 87% и C_{max} с приблизително 75%. AUC(0-∞) на рилпивирин се повишава с 57% и 72%, а C_{max} с 89% и 117%, съответно с храни с умерено и високо съдържание на мазнини, в сравнение с прием на гладно. Приемът на Juluca на гладно или само с богата на протеини хранителна напитка може да доведе до понижени плазмени концентрации на рилпивирин, което потенциално би могло да намали терапевтичния ефект на Juluca.

Абсолютната бионаличност на долутегравир и рилпивирин не е установена.

Разпределение

Въз основа на *in vitro* данни долутегравир се свързва във висока степен (>99%) с човешките плазмени протеини. Привидният обем на разпределение при HIV-инфектирани пациенти, е 17 l до 20 l, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ. Свързването на долутегравир с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутегравир. Общите съотношения на кръвните и плазмени лекарство-свързани радиоактивни концентрации са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутегравир в плазмата е повишена при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се вижда при лица с умерено чернодробно увреждане.

Долутегравир се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). При 13 участници без предшестваща терапия на стабилен режим на лечение с долутегравир плюс абакавир/ламивудин, концентрацията на долутегравир в ЦСТ е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмена концентрация на несвързаното вещество и е над IC₅₀).

Долутегравир се открива в женските и мъжките полови пътища. AUC в цервикавагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. AUC в семенната течност е 7% и в ректалната тъкан 17% от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

Рилпивирин се свързва с плазмените протеини *in vitro* приблизително в 99,7%, предимно с албумин. Разпределението на рилпивирин в различни от плазмата компартменти (напр. цереброспинална течност, секрети на гениталните пътища) не е изследвано при човека.

Биотрансформация

Долутегравир се метаболизира главно чрез глюкурониране посредством UGT1A1, с минимална CYP3A компонента. Долутегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминирание на непромененото активно вещество е в ниска степен (<1% от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени в изпражненията. Не е известно дали цялото или част от това количество се дължи на неабсорбирано активно вещество или на билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното съединение. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината, главно под формата на етер глюкуронид на долутегравир (18,9% от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6% от общата доза) и метаболит, получен при окисление на бензиловия въглерод (3,0% от общата доза).

In vitro опити показват, че рилпивирин претърпява основно оксидативен метаболизъм, медиран от системата на CYP3A.

Лекарствени взаимодействия

In vitro долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ($IC_{50} > 50 \mu M$) на ензимите цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридин дифосфат глюкуронил трансфераза (UGT)1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на основни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

In vitro долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

Елиминирание

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 л/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Терминалният елиминационен полуживот на рилпивирин е приблизително 45 часа. След единична доза ^{14}C -рилпивирин, приложен перорално, средно 85% и 6,1% от радиоактивността може да се отдели съответно в изпражненията и урината. В изпражненията непромененият рилпивирин съставлява средно 25% от приложената доза. В урината са установени само незначителни следи непроменен рилпивирин (< 1% от дозата).

Специални популации пациенти

Деца

Нито Juluca, нито комбинацията долутегравир и рилпивирин като самостоятелни активни вещества са проучвани при деца. Поради недостатъчни данни препоръки за дозировка при педиатрични пациенти не могат да бъдат дадени (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на долутегравир при 10 инфектирани с HIV-1 юноши, с предшестваща експозиция на антиретровирусна терапия (на възраст 12 до <18 години и с тегло ≥ 40 kg)

показва, че перорално приложен долутегравир 50 mg веднъж дневно, води до експозиция на долутегравир, сравнима с тази, наблюдавана при възрастни, приемали перорално долутегравир 50 mg веднъж дневно. Направена е оценка на фармакокинетиката при 11 деца на възраст 6 до 12 години, която показва, че доза 25 mg веднъж дневно при пациенти с тегло най-малко 20 kg и доза 35 mg веднъж дневно при пациенти с тегло най-малко 30 kg, водят до експозиция на долутегравир, съпоставима с тази при възрастни.

Фармакокинетиката на рилпивирин при 36 HIV-1 инфектирани юноши без предшестваща антиретровирусна терапия, приемали рилпивирин 25 mg веднъж дневно, е сравнима с тази при HIV-1 инфектирани възрастни, без предшестваща терапия, приемали рилпивирин 25 mg веднъж дневно. Няма влияние на теглото върху фармакокинетиката на рилпивирин при педиатрични пациенти в проучване C213 (33 до 93 kg), подобно на това, което се наблюдава при възрастни.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни показва, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозициите на долутегравир или рилпивирин. Фармакокинетичните данни при лица на възраст >65 години са много ограничени.

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на долутегравир е проведено при лица с тежко бъбречно увреждане (CL_{cr} <30 ml/min) и техните съответни здрави контроли. Експозицията на долутегравир намалява с приблизително 40% при лица с тежко бъбречно увреждане. Механизмът на намаляването е неизвестен. Фармакокинетиката на рилпивирин не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Елиминирането на рилпивирин през бъбреците е незначително. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Juluca трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност, тъй като плазмените концентрации на рилпивирин може да се повишат в резултат на промяна на лекарствената абсорбция, разпределение и/или метаболизъм като следствие от бъбречната дисфункция. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност комбинацията от Juluca с мощен инхибитор на CYP3A трябва да се прилага, само ако ползата надвишава риска. Juluca не е проучван при пациенти на диализа. Тъй като долутегравир и рилпивирин се свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно те да бъдат значително отстранени с хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Долутегравир и рилпивирин се метаболизират и елиминират главно през черния дроб. Единична доза от 50 mg долутегравир е приложена на 8 участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh score B) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е сходна, при участниците с умерено чернодробно увреждане е наблюдавано 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на несвързан долутегравир, в сравнение със здравите контроли.

В проучване за рилпивирин, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score A) спрямо 8 съответни контроли, и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh score B) спрямо 8 съответни контроли, експозицията при многократно приложение на рилпивирин е с 47% по-висока при пациенти с леко чернодробно увреждане и с 5% по-висока при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Не може да се изключи обаче значително повишаване на експозицията на фармакологично активния, несвързан рилпивирин при умерено чернодробно увреждане.

Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh score A или B). Juluca трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh score C) върху фармакокинетиката на долутегравир и рилпивирин не е проучван, поради което Juluca не се препоръчва при тези пациенти.

Пол

Популационни фармакокинетични анализи от проучвания с отделните компоненти показват, че полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиките на долутегравир и рилпивирин.

Раса

Не са установени клинично значими фармакокинетични разлики за долутегравир или рилпивирин по отношение на расата.

Коинфекция с хепатит В или С

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че коинфекцията с вируса на хепатит С няма клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир или рилпивирин. Лица с коинфекция с хепатит В или инфекция с хепатит С, нуждаещи се от анти-HCV терапия, са изключени от проучванията с двойната комбинация на долутегравир и рилпивирин.

Бременност и следродилен период

Няма налични фармакокинетични данни за комбинацията на долутегравир и рилпивирин по време на бременност. При ограничени данни от малък брой жени в проучването IMPAACT P1026, приемали долутегравир 50 mg веднъж дневно през 2-рото тримесечие на бременността, средните интраиндивидуални стойности на общия долутегравир на C_{max} , AUC_{24h} и C_{24h} са съответно с 26%, 37% и 51% по-ниски в сравнение със следродилния период; а през 3-то тримесечие на бременността стойностите на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно с 25%, 29% и 34% по-ниски в сравнение със следродилния период (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.6).

При жени, приемали рилпивирин 25 mg веднъж дневно по време на 2-рото тримесечие на бременността, средните интраиндивидуални стойности на общия рилпивирин на C_{max} , AUC_{24h} и стойностите на C_{min} са съответно с 21%, 29% и 35% по-ниски в сравнение със следродилния период. През 3-то тримесечие на бременността стойностите на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са, съответно с 20%, 31% и 42%, по-ниски в сравнение със следродилния период. (вж. точки 4.2, 4.4. и 4.6).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза и мутагенеза

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен при използване на *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници, и при *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи. Долутегравир не е канцерогенен в дългосрочни проучвания с мишки и плъхове.

Рилпивирин е дал отрицателен резултат при липса и наличие на система за метаболитно активиране в *in vitro* тест на Ames за обратни мутации и *in vitro* тест за кластогенност върху миши лимфом. Рилпивирин не предизвиква хромозомно увреждане в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Проучвания за канцерогенност на рилпивирин при мишки и плъхове разкриват туморогенен потенциал конкретно при тези видове, но се счита, че това няма клинична значимост при хората.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Долутегравир не оказва влияние върху фертилитета при мъжки и женски плъхове в дози до 1 000 mg/kg/ден, най-високата тествана доза (33 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, въз основа на AUC).

Перорално приложение на долутегравир при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден, не е предизвикало токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност (38 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, въз основа на AUC).

Перорално приложение на долутегравир при бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 18-ти гестационен ден, не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,56 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,56 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg, въз основа на AUC).

Проучвания с рилпивирин при животни не показват данни за значима ембрионална или фетална токсичност, както и за ефект върху репродуктивната функция. При приложение на рилпивирин не се наблюдава тератогенност при плъхове и зайци. Експозициите на нива, при които не се наблюдават ембриофетални нежелани лекарствени реакции (NOAEL) при плъхове и зайци са съответно 15 и 70 пъти по-високи, отколкото експозициите при хора при препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно.

Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на продължително ежедневен лечение с високи дози долутегравир е оценен в проучвания за токсичност с многократно перорално приложение при плъхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е бил гастроинтестинална непоносимост или дразнене при плъхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 30 и съответно 1,2 пъти клиничната експозиция при хора при 50 mg въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално приложение на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m² са подходящи детерминанти за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестиналната непоносимост при маймуни настъпва при 30 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с тегло 50 kg) и 11 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m² за клинична доза от 50 mg.

След приложение на рилпивирин при гризачи се наблюдава чернодробна токсичност, свързана с индуциране на чернодробните ензими. При кучета се забелязват ефекти, подобни на холестаза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Повидон (K29/32)

Натриев нишестен гликолат
Натриев стеарилфумарат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Повидон (К30)
Полисорбат 20
Силицирана микрокристална целулоза

Покритие на таблетката

Поли (винилов алкохол) - частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте сушителя.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова запушалка, защитена от деца, с полиетилен-съдържащо индукционно термозапечатано покритие. Всяка опаковка съдържа една бутилка с 30 филмирани таблетки и сушител.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки. Всяка опаковка от 30 филмирани таблетки съдържа сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.