

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Juluca 50 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης και υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

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

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

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

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

*Παραληφθείσες δόσεις*

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

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

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### *Κύηση*

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

#### Τρόπος χορήγησης

##### Χρήση από στόματος

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

Συγχορήγηση με τα εξής φαρμακευτικά προϊόντα:

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

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

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Μετάδοση του HIV

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

##### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

##### Καρδιαγγειακά συμβάματα

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

##### Ευκαιριακές λοιμώξεις

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

##### Οστεονέκρωση

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

##### Ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή C

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

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

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Το Juluca δεν πρέπει να συγχωρηγείται με ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub>. Συνιστάται αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα να χορηγούνται 12 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Juluca (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

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

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

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

#### Κύηση

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

#### Σύνδρομο αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος

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

## Εκδοχα

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

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

#### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης και της ριλπιβιρίνης

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

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένα αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε Πίνακα 1).

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

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

#### Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης και της ριλπιβιρίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

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

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

*In vitro*, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς πρόσληψης OAT (μεταφορέας οργανικών ανιόντων) 1 και OAT3. Με βάση την έλλειψη επίδρασης στην *in vivo* φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης, υποστρώματος του OAT, δεν είναι πιθανή η *in vivo* αναστολή του OAT1. Η αναστολή του OAT3 δεν έχει μελετηθεί *in vivo*. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OAT3.

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

Η ριλπιβιρίνη αναστέλλει την P-gp *in vitro* (η IC<sub>50</sub> είναι 9,2 μM). Σε μια κλινική μελέτη, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς το ενδεχόμενο ότι η ριλπιβιρίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την P-gp τα οποία είναι πιο ευαίσθητα στην αναστολή της εντερικής P-gp, π.χ., η ετεξιλική δαβιγατράνη.

Η ριλπιβιρίνη είναι *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα MATE-2K με IC<sub>50</sub> < 2,7 nM. Οι κλινικές συνέπειες αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστές προς το παρόν.

### Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Επιλεγμένες τεκμηριωμένες και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ντολουτεγκραβίρης, της ριλπιβιρίνης και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1. (η αύξηση υποδεικνύεται με το «↑», η ελάττωση υποδεικνύεται με το «↓», η απουσία μεταβολής υποδεικνύεται με το «↔»), η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου δηλώνεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση δηλώνεται ως «C<sub>max</sub>» και η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δηλώνεται ως «C<sub>t</sub>»).

**Πίνακας 1: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<b>Αντι-ικές δραστικές ουσίες</b>		
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↓ 8%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1,2</sup>	Τενοφοβίρη ↔  Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Τενοφοβίρη AUC ↑ 23% C <sub>min</sub> ↑ 24% C <sub>max</sub> ↑ 19%	
Τενοφοβίρη αλαφενάμιδη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)  Ριλπιβιρίνη ↔	

Τενοφοβίρη αλαφenaμίδη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1</sup>		
Λαμβουδίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Λαμβουδίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Εντεκαβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Εντεκαβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Μποσεπρεβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>t</sub> ↑ 8%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μποσεπρεβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Μποσεπρεβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου).  Ριλπιβιρίνη ↑ (Δεν έχει μελετηθεί, αναστολή των ενζύμων CYP3A).	
Daclatasvir/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>t</sub> ↑ 45%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Daclatasvir/ Ριλπιβιρίνη	Daclatasvir ↔  Ριλπιβιρίνη ↔	
Σιμεπρεβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σιμεπρεβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 25% C <sub>max</sub> ↔ Σιμεπρεβίρη ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↑ 10%	
Σοφοσμπουβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοφοσμπουβίρη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	



	<p>Σοφοσμπουβίρη ↔ AUC ↔ C<sub>max</sub> ↑ 21%</p> <p>Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ AUC ↔ C<sub>max</sub> ↔</p>	
<p>Λεντιπασβίρη/ Σοφοσμπουβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη<sup>1</sup></p> <p>Λεντιπασβίρη/ Σοφοσμπουβίρη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↓ 5% C<sub>min</sub> ↓ 7% C<sub>max</sub> ↓ 3%</p> <p>Λεντιπασβίρη ↔ AUC ↑ 2% C<sub>min</sub> ↑ 2% C<sub>max</sub> ↑ 1%</p> <p>Σοφοσμπουβίρη ↔ AUC ↑ 5% C<sub>max</sub> ↓ 4%</p> <p>Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ AUC ↑ 8% C<sub>min</sub> ↑ 10% C<sub>max</sub> ↑ 8%</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<p>Σοφοσμπουβίρη/ Βελπατασβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη<sup>1</sup></p> <p>Σοφοσμπουβίρη/ Βελπατασβίρη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Σοφοσμπουβίρη ↔ AUC ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Μεταβολίτης σοφοσμπουβίρης GS- 331007 ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Βελπατασβίρη ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<p>Ριμπαβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>Ριμπαβιρίνη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

<b>Άλλες δραστικές ουσίες</b>		
<i>Αντιαρρυθμικά</i>		
Δοφετιλίδη/ Ντολουτεγκραβίρη	Δοφετιλίδη ↑ Δεν έχει μελετηθεί. Πιθανή αύξηση μέσω αναστολής του μεταφορέα OCT2.	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης με δοφετιλίδη λόγω της πιθανής απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας που προκαλείται από τις υψηλές συγκεντρώσεις δοφετιλίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).
Διγοξίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Διγοξίνη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1</sup>	Ριλπιβιρίνη ↔  Διγοξίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Αντιεπιληπτικοί παράγοντες</i>		
Καρβαμαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>t</sub> ↓ 73%	Οι μεταβολικοί επαγωγείς μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Η συγχορήγηση του Juluca με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
Καρβαμαζεπίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).	
Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη.	Οι μεταβολικοί επαγωγείς μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις ντολουτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Η συγχορήγηση του Juluca με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).	
<i>Αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών</i>		
Κετοконаζόλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Κετοконаζόλη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1,2</sup>	Ριλπιβιρίνη AUC ↑ 49% C <sub>min</sub> ↑ 76%	

	<p><math>C_{max}</math> ↑ 30% (αναστολή των ενζύμων του CYP3A)</p> <p>Κετοκοναζόλη AUC ↓ 24% <math>C_{min}</math> ↓ 66% <math>C_{max}</math> ↔ (επαγωγή του CYP3A λόγω της υψηλής δόσης ριλπιβιρίνης στη μελέτη)</p>	
<p>Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη/ Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↑ Δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (αναστολή των ενζύμων του CYP3A)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
<p>Υπερικόν το διάτρητον/ Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>Υπερικόν το διάτρητον/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη.</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή ενζύμων του CYP3A).</p>	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με υπερικόν το διάτρητον αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>		
<p>Ομεπραζόλη Λανσοπραζόλη Ραβεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη/ Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>Ομεπραζόλη/ Ριλπιβιρίνη<sup>1,2</sup></p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 40%</p>	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

<p>Λανσοπραζόλη Ραβεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p><math>C_{min}</math> ↓ 33% <math>C_{max}</math> ↓ 40% (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)</p> <p>Ομεπραζόλη AUC ↓ 14% <math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↓ 14%</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)</p>	
<i>Ανταγωνιστές των H<sub>2</sub> υποδοχέων</i>		
<p>Φαμοτιδίνη Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη/ Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>Φαμοτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη<sup>1,2</sup> 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 12 ώρες πριν από τη ριλπιβιρίνη</p> <p>Φαμοτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη<sup>1,2</sup> 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 2 ώρες πριν από τη ριλπιβιρίνη</p> <p>Φαμοτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη<sup>1,2</sup> 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 4 ώρες μετά από τη ριλπιβιρίνη</p> <p>Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη/ Ριλπιβιρίνη</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 9% <math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 76% <math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↓ 85% (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)</p> <p>Ριλπιβιρίνη AUC ↑ 13% <math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↑ 21%</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση</p>	<p>Ο συνδυασμός του Juluca με ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub> πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub> που μπορούν να χορηγηθούν μία φορά την ημέρα.</p> <p>Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub> θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Juluca (τουλάχιστον 4 ώρες μετά ή 12 ώρες πριν)</p>

	λόγω αύξησης του γαστρικού pH)	
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Αντιόξινα (π.χ., υδροχλωρικό αλουμίνιο μαγνήσιο και/ή ανθρακικό ασβέστιο)/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% C <sub>24</sub> ↓ 74% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	Ο συνδυασμός του Juluca με αντιόξινα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Τα αντιόξινα θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Juluca (τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά).
Αντιόξινα (π.χ., υδροχλωρικό αλουμίνιο μαγνήσιο και/ή ανθρακικό ασβέστιο)/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (μειωμένη απορρόφηση λόγω αύξησης του γαστρικού pH)	
Συμπληρώματα ασβεστίου/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	Ο συνδυασμός του Juluca με συμπληρώματα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες θα πρέπει να συγχορηγούνται με το Juluca, μαζί με ένα γεύμα.
Συμπληρώματα σιδήρου/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	Αν τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες δεν είναι δυνατό να ληφθούν ταυτόχρονα με το Juluca, αυτά τα συμπληρώματα θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Juluca (τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά).
Πολυβιταμίνη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (σύνδεση συμπλόκων με πολυσθενή ιόντα)	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Πρεδνιζόνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	
Δεξαμεθαζόνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με συστηματική δεξαμεθαζόνη αντενδείκνυται (εκτός από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης) βλέπε παράγραφο 4.3. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.
Δεξαμεθαζόνη/ Ριλπιβιρίνη (συστηματική χορήγηση, εκτός από τη χρήση εφάπαξ δόσης)	Ριλπιβιρίνη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένονται δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα	

	(επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
<i>Αντιδιαβητικοί παράγοντες</i>		
Μετφορμίνη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Μετφορμίνη ↑ AUC ↑ 79% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑ 66%	Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχορήγησης του Juluca με μετφορμίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση της μετφορμίνης (παράγραφος 4.4).
Μετφορμίνη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1</sup>	Μετφορμίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Αντιμυκοβακτηριακοί παράγοντες</i>		
Ριφαμπικίνη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>t</sub> ↓ 72% (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca. Η συγχορήγηση του Juluca με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ριφαμπικίνη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1,2</sup>	Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 80% C <sub>min</sub> ↓ 89% C <sub>max</sub> ↓ 69% (επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
	Ριφαμπικίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔ 25-δεσακετυλο- ριφαμπικίνη AUC ↓ 9% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Ριφαμπουτίνη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>t</sub> ↓ 30% (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Η συγχορήγηση είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A). Όταν το Juluca συγχορηγείται με ριφαμπουτίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα επιπλέον δισκίο ριλπιβιρίνης 25 mg ημερησίως την ίδια ώρα με το Juluca, καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης της ριφαμπουτίνης (διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ριλπιβιρίνης για αυτή την προσαρμογή της δόσης, βλέπε παράγραφο 4.2).
Ριφαμπουτίνη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1</sup> 300 mg άπαξημερησίως <sup>2</sup>	Ριφαμπουτίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔ 25-O-δεσακετυλο- ριφαμπουτίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	

300 mg άπαξ ημερησίως (+ ριλπιβιρίνη 25 mg άπαξ ημερησίως)	Ριλπιβιρίνη AUC ↓ 42% C <sub>min</sub> ↓ 48% C <sub>max</sub> ↓ 31%	
300 mg άπαξ ημερησίως (+ ριλπιβιρίνη 50 mg άπαξ ημερησίως)	Ριλπιβιρίνη AUC ↑ 16%* C <sub>min</sub> ↔* C <sub>max</sub> ↑ 43%*	
	* σε σύγκριση με τη δόση ριλπιβιρίνης 25 mg άπαξ ημερησίως μόνο  (επαγωγή ενζύμων του CYP3A)	
Ριφαπεντίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί)	Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Juluca (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A). Η συγχορήγηση του Juluca με ριφαπεντίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα	
<i>Ανθελονοσιακοί παράγοντες</i>		
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Ο συνδυασμός του Juluca με αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↓ Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης στη ριλπιβιρίνη (επαγωγή των ενζύμων του CYP3A)	
Ατοβακόνη/ Προγουανίλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ατοβακόνη/ Προγουανίλη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί).	
<i>Μακρολιδικά αντιβιοτικά</i>		
Κλαριθρομυκίνη/ Ερυθρομυκίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Όποτε είναι δυνατό, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, π.χ., αζιθρομυκίνη.
Κλαριθρομυκίνη/ Ερυθρομυκίνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↑ (Δεν έχει μελετηθεί) Αναμένεται αύξηση της έκθεσης στη ριλπιβιρίνη (αναστολή των ενζύμων του CYP3A)	

<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) <sup>1</sup> και Νορελγεστρομίνη (NGMN) <sup>1/</sup> Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη ή η ριλπιβιρίνη δεν μετέβαλαν τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της νορελγεστρομίνης (ντολουτεγκραβίρη) ή της νορεθινδρόνης (ριλπιβιρίνη) στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Juluca.
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) <sup>1</sup> και Νορεθινδρόνη <sup>1/</sup> Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔* EE ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↑ 17%  Νορεθινδρόνη ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  *με βάση ιστορικά στοιχεία ελέγχου	
<i>Αναλγητικά</i>		
Μεθαδόνη/ Ντολουτεγκραβίρη <sup>1</sup>	Ντολουτεγκραβίρη ↔ Μεθαδόνη ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>t</sub> ↓ 1%	Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης κατά την έναρξη συγχορήγησης μεθαδόνης με Juluca. Ωστόσο, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς.
Μεθαδόνη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1</sup>	Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔*  R(-) μεθαδόνη: AUC: ↓ 16% C <sub>min</sub> : ↓ 22% C <sub>max</sub> : ↓ 14%  *με βάση ιστορικά στοιχεία ελέγχου	
Παρακεταμόλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Παρακεταμόλη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1,2</sup>	Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 26% C <sub>max</sub> ↔  Παρακεταμόλη AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	



<i>Αντιπηκτικοί παράγοντες</i>		
Ετεξιλικήδαβιγατράνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Ο συνδυασμός του Juluca με ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
Ετεξιλικήδαβιγατράνη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ Δεν έχει μελετηθεί. Ετεξιλική δαβιγατράνη ↑ Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος αύξησης των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα (αναστολή της εντερικής P- gp).	
<i>Αναστολείς HMG CO-A αναγωγής</i>		
Ατορβαστατίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ατορβαστατίνη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1,2</sup>	Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↓ 9%  Ατορβαστατίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> ↓ 15% C <sub>max</sub> ↑ 35%	
<i>Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5)</i>		
Σιλденаφίλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σιλденаφίλη/ Ριλπιβιρίνη <sup>1,2</sup>	Ριλπιβιρίνη AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Σιλденаφίλη AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη/ Ριλπιβιρίνη	Ριλπιβιρίνη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	

<sup>1</sup> Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ντολουτεγκραβίρη και/ή τη ριλπιβιρίνη και το φαρμακευτικό προϊόν αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη. Όλες οι άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που παρουσιάζονται βασίζονται σε προβλέψεις.

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

NA = Δεν εφαρμόζεται

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ριλιπιδίνης και των φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT στο ΗΚΓ είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα, καταδείχθηκε ότι οι υπερθεραπευτικές δόσεις ριλιπιδίνης (75 mg άπαξ ημερησίως και 300 mg άπαξ ημερησίως) παρατείνουν το διάστημα QTc στο ΗΚΓ (βλέπε παράγραφο 5.1). Το Juluca θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν που είναι γνωστό ότι ενέχει κίνδυνο για Torsade de Pointes.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Juluca. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν Juluca πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη χρήση της ριλιπιδίνης σε έγκυες γυναίκες..

Από τα προκαταρκτικά δεδομένα μιας μελέτης παρατήρησης προκύπτει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (0,9%) σε μητέρες που εκτέθηκαν σε ντολουτεγκραβίρη κατά τη σύλληψη σε σύγκριση με μητέρες που εκτέθηκαν σε σχήματα που δεν περιείχαν ντολουτεγκραβίρη (0,1%).

Η συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων (0,05-0,1%). Δεδομένου ότι οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα προκύπτουν τις πρώτες 4 εβδομάδες της ανάπτυξης του εμβρύου (τη στιγμή που σφραγίζονται οι νευρικοί σωλήνες), αυτός ο πιθανός κίνδυνος αφορά γυναίκες που εκτίθενται στην ντολουτεγκραβίρη κατά τη σύλληψη και κατά τα πρώτα στάδια της κύησης. Λόγω του πιθανού κινδύνου ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, η ντολουτεγκραβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική.

Περισσότερα από 1.000 αποτελέσματα έκθεσης στη ντολουτεγκραβίρη, εγκύων κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο καταδεικνύουν μη ύπαρξη αυξημένου κινδύνου δυσμορφιών ή αρνητικών επιδράσεων στο έμβρυο/νεογνό. Ωστόσο, δεδομένου ότι είναι άγνωστος ο μηχανισμός με τον οποίο η ντολουτεγκραβίρη επηρεάζει την εγκυμοσύνη στον άνθρωπο, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια της χρήσης της κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου.

Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με τη ντολουτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (βλέπε παράγραφο 5.3). Αποδείχτηκε ότι η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στα ζώα.

Μελέτες σε πειραματόζωα με ριλιπιδίνη δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

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

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ντολουτεγκραβίρη ή η ριλιπιδίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η ντολουτεγκραβίρη και η ριλιπιδίνη απεκκρίνονται στο γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση ντολουτεγκραβίρης των 50 mg/kg στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό, η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε στο γάλα σε συγκεντρώσεις κατά κανόνα

υψηλότερες από αυτές στο αίμα. Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

### Γονιμότητα

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

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)</b>	<b>Κατηγορία συχνότητας*</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	συχνές	μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
		μειωμένη αιμοσφαιρίνη
		μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	όχι συχνές	υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4)
	μη γνωστές	σύνδρομο αποκατάστασης του ανοσοποιητικού

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές	αυξημένη ολική χοληστερόλη (σε κατάσταση νηστείας)  αυξημένη χοληστερόλη LDL (σε κατάσταση νηστείας)
	συχνές	μειωμένη όρεξη  αυξημένα τριγλυκερίδια (σε κατάσταση νηστείας)
Ψυχιατρικές διαταραχές	πολύ συχνές	αϋπνία
	συχνές	αφύσικα όνειρα  κατάθλιψη  διαταραχές του ύπνου  καταθλιπτική διάθεση  άγχος
	όχι συχνές	ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας (ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	κεφαλαλγία  ζάλη
	συχνές	υπνηλία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές	ναυτία  αυξημένη παγκρεατική αμυλάση  διάρροια
	συχνές	κοιλιακό άλγος  έμετος  μετεωρισμός  αυξημένη λιπάση  κοιλιακή δυσφορία  άλγος άνω κοιλιακής χώρας  ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	πολύ συχνές	αυξημένες τρανσαμινάσες (αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST))
	συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη
	όχι συχνές	ηπατίτιδα
	σπάνιες	οξεία ηπατική ανεπάρκεια**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	εξάνθημα  κνησμός

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	όχι συχνές	αρθραλγία μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	συχνές	αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK)
<p>* Οι συχνότητες αποδόθηκαν με βάση τις μέγιστες συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες SWORD ή σε μελέτες των επιμέρους συστατικών</p> <p>** Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε κατά τη μετεγκριτική επιτήρηση για τη ντολουτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλα ARV. Η κατηγορία συχνότητας «σπάνιες» εκτιμήθηκε με βάση μετεγκριτικές αναφορές.</p>		

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους*

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

### Μηχανισμός δράσης

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

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

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων*

Η IC<sub>50</sub> για τη ντολουτεγκραβίρη ενάντια σε διάφορα εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT-4 κυμαινόταν από 0,7 έως 2 nM. Παρόμοιες IC<sub>50</sub> παρατηρήθηκαν για κλινικά απομονωθέντα στελέχη χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των υποτύπων. Σε μία σειρά 24 απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G και της ομάδας O, η μέση τιμή της IC<sub>50</sub> ήταν 0,2 nM (εύρος 0,02-2,14). Η μέση IC<sub>50</sub> για 3 απομονωθέντα στελέχη HIV-2 ήταν 0,18 nM (εύρος 0,09-0,61).

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών φυσικού τύπου του HIV-1 σε οξεία μόλυνση T-κυτταρικής σειράς με διάμεση τιμή IC<sub>50</sub> για τον HIV-1/ΠΙΒ 0,73 nM (0,27 ng/mL). Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε περιορισμένη *in vitro* δραστηριότητα κατά του HIV-2 με τιμές IC<sub>50</sub> που κυμαίνονται από 2.510 έως 10.830 nM.

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε επίσης αντι-ική δράση έναντι ενός ευρέος πάνελ πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (υποτύποι A, B, C, D, F, G, H) με τιμές IC<sub>50</sub> που κυμαίνονται από 0,07 έως 1,01 nM και πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών της ομάδας O με τιμές IC<sub>50</sub> που κυμαίνονται από 2,88 έως 8,45 nM.

#### *Επίδραση του ανθρώπινου ορού και των πρωτεϊνών ορού*

Σε 100% ανθρώπινο ορό, παρατηρήθηκε μέση μεταβολή της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης κατά 75 φορές για τη ντολουτεγκραβίρη, με αποτέλεσμα η προσαρμοσμένη IC<sub>90</sub> για την πρωτεΐνη να είναι 0,064  $\mu\text{g/mL}$ .

Παρατηρήθηκε μείωση της αντι-ικής δράσης της ριλπιβιρίνης με την παρουσία 1 mg/mL  $\alpha$ -1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης, 45 mg/mL λευκοματίνης ανθρώπινου ορού και 50% ανθρώπινου ορού όπως καταδεικνύεται από τους διάμεσους ρυθμούς IC<sub>50</sub> 1,8, 39,2 και 18,5, αντίστοιχα.

### Αντοχή

#### *Αντοχή in vitro*

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

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

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

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

Τα ανθεκτικά στη ριλπιβιρίνη στελέχη επελέγησαν σε κυτταροκαλλιέργεια αρχίζοντας από φυσικού τύπου HIV-1 διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων καθώς και HIV-1 ανθεκτικό σε NNRTI. Οι συχνότερα παρατηρούμενες υποκαταστάσεις αμινοξέων που προέκυψαν περιελάμβαναν τις εξής: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C και M230I. Θεωρήθηκε ότι υπάρχει αντοχή στη ριλπιβιρίνη όταν η FC στην τιμή EC<sub>50</sub> ήταν πάνω από το βιολογικό όριο (BCO) της δοκιμασίας.

#### Αντοχή *in vivo*

Δύο άτομα στις συνδυασμένες μελέτες SWORD-1 (201636) και SWORD-2 (201637) από κάθε σκέλος θεραπείας εμφάνισαν επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία, που οδήγησε σε απόσυρση οποιαδήποτε χρονική στιγμή έως την Εβδομάδα 48. Σχετιζόμενο με αντοχή σε NNRTI μείγμα υποκαταστάσεων K101K/E χωρίς ελαττωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη (FC=1,2) παρατηρήθηκε σε ένα άτομο με διαπιστωμένα προβλήματα συμμόρφωσης που λάμβανε ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη. Δεν παρατηρήθηκε αντοχή στην ιντεγκράση. Το ιικό φορτίο αυτού του ασθενούς ήταν 1.059.771 αντίγραφα/mL κατά την επίσκεψη της πιθανολογούμενης ιολογικής διαφυγής και <50 αντίγραφα/mL κατά την επίσκεψη της απόσυρσης. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με αντοχή υποκαταστάσεις στη διάρκεια της θεραπείας στους άλλους τρεις ασθενείς που εμφάνισαν επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία.

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

Σε ασθενείς με αποτυχία σε θεραπείες στο παρελθόν αλλά πρωτοθεραπευόμενους με την κατηγορία των ιντεγκρασών (μελέτη SAILING), παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις των αναστολέων της ιντεγκράσης σε 4/354 ασθενείς (περίοδος παρακολούθησης διάρκειας 48 εβδομάδων) που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη το οποίο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα (BR) επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους τέσσερις ασθενείς, δύο εμφάνισαν μία μοναδική αντικατάσταση ιντεγκράσης R263K με μέγιστη FC της τάξεως του 1,93, ένας ασθενής παρουσίασε πολυμορφική αντικατάσταση ιντεγκράσης V151V/I με μέγιστη FC της τάξεως του 0,92, και ένας ασθενής είχε

προϋπάρχουσες μεταλλάξεις ιντεγκράσης και θεωρείται ότι είτε είχε λάβει θεραπεία στο παρελθόν με αναστολέα ιντεγκράσης, είτε είχε προσβληθεί από ανθεκτικό σε αναστολέα ιντεγκράσης ιό μέσω μετάδοσης. Η μετάλλαξη R263K είχε επίσης επιλεχτεί *in vitro* (βλέπε ανωτέρω).

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

#### Διασταυρούμενη αντοχή

##### *Ιός με καθοδηγούμενες ως προς INI σημειακές μεταλλάξεις*

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

##### *Ιός με καθοδηγούμενες ως προς NNRTI σημειακές μεταλλάξεις*

Σε μια ομάδα 67 ανασυνδυασμένων εργαστηριακών στελεχών HIV-1 με μία σχετιζόμενη με αντοχή σε NNRTI αντικατάσταση αμινοξέος σε θέσεις RT, συμπεριλαμβανομένων των πιο συχνά απαντώμενων K103N και Y181C, η ριλπιβιρίνη επέδειξε αντι-ική δράση ( $FC \leq BCO$ ) έναντι 64 (96%) από αυτά τα στελέχη. Οι μονές υποκαταστάσεις αμινοξέων που συσχετίστηκαν με απώλεια της ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη ήταν: K101P, Y181I και Y181V. Η αντικατάσταση K103N δεν οδήγησε από μόνη της σε μειωμένη ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη, αλλά ο συνδυασμός K103N και L100I οδήγησε σε μείωση της ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη κατά 7 φορές.

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

##### *Ανασυνδυασμένα κλινικά απομονωμένα στελέχη*

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

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

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

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



### Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

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

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

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Στην έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση, τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας, με διάμεση ηλικία ασθενών τα 43 έτη (28%, 50 ετών και άνω, 3%, 65 ετών και άνω), 22% γυναίκες, 20% όχι λευκοί και 77% Κατηγορίας A κατά CDC. Ο διάμεσος αριθμός CD+ κυττάρων ήταν περίπου 600 κύτταρα ανά mm<sup>3</sup> και το 11% των ασθενών είχαν αριθμό CD4+ κυττάρων κάτω από 350 κύτταρα ανά mm<sup>3</sup>. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, 54%, 26% και 20% των ασθενών λάμβαναν NNRTI, PI ή INI, αντίστοιχα, ως τρίτη κατηγορία θεραπευτικού παράγοντα στην έναρξη πριν από την τυχαιοποίηση.

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

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

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

	Συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών SWORD-1 και SWORD-2***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 αντίγραφα/mL</b>	486 (95%)	485 (95%)
<b>Διαφορά της θεραπείας*</b>	-0,2 (-3,0, 2,5)	
<b>Μη ιολογική ανταπόκριση**</b>	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Λόγοι</u>		
Τα δεδομένα στο χρονικό περιθώριο δεν είναι <50 αντίγραφα/mL	0	2 (<1%)
Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	2 (<1%)	2 (<1%)
Διακοπή για άλλους λόγους ενώ η τιμή δεν ήταν <50 αντίγραφα/mL	1 (<1%)	1 (<1%)
Αλλαγή στην ART	0	1 (<1%)
<b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48</b>	24 (5%)	20 (4%)
<u>Λόγοι</u>		
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου	17 (3%)	3 (<1%)
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους	7 (1%)	16 (3%)
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0	1 (<1%)
<b>HIV-1 RNA &lt;50 αντίγραφα/mL με βάση τις αρχικές συµµεταβλητές</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm<sup>3</sup>)</b>		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
<b>Τρίτη κατηγορία θεραπευτικού παράγοντα στην έναρξη</b>		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
<b>Φύλο</b>		
Άνδρας	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Γυναίκα	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
<b>Φυλή</b>		
Λευκοί	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Αφροαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλο	91/92 (99%)	105 / 111 (95%)
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη και αξιολόγηση με χρήση περιθωρίου μη κατωτερότητας - 8%.</p> <p>** Η μη κατωτερότητα του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης έναντι CAR, στην αναλογία των ασθενών που ταξινομήθηκαν ως μη έχοντες ιολογική ανταπόκριση, καταδείχθηκε με χρήση περιθωρίου μη κατωτερότητας 4%. Προσαρμοσμένη διαφορά (95% CI) -0,6 (-1,7, 0,6).</p> <p>*** Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης συμφωνούν με εκείνα των μεμονωμένων μελετών, στις οποίες οι διαφορές ως προς τα ποσοστά ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο HIV-1 RNA στο πλάσμα &lt;50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 (με βάση τον αλγόριθμο Snapshot) για το συνδυασμό DTG+RPV έναντι CAR ήταν -0,6 (95% CI: -4,3,</p>		

3,0) στη SWORD-1 και 0,2 (95% CI: -3,9, 4,2) στη SWORD-2 με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας -10%.

N = Αριθμός ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας

CAR = τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα, DTG+RPV = ντολουτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη,

INI = αναστολέας ιντεγκράσης, NNRTI = μη νουκλεοσιδικός αναστολέας ανάστροφης

μεταγραφάσης, PI = αναστολέας πρωτεάσης

### *Επιδράσεις στα οστά*

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

### Κύηση

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

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με λοίμωξη από HIV. Η PK μεταβλητότητα της ντολουτεγκραβίρης είναι χαμηλή έως μέτρια. Στις μελέτες Φάσης I σε υγιή άτομα, το CVb% μεταξύ των ατόμων για την AUC και τη C<sub>max</sub> κυμαινόταν από ~20 έως 40% και το C<sub>t</sub> από 30 έως 65% σε όλες τις μελέτες. Η PK μεταβλητότητα της ντολουτεγκραβίρης ήταν υψηλότερη στα άτομα με λοίμωξη από HIV από ότι στα υγιή άτομα. Η μεταβλητότητα στο ίδιο άτομο (CVw%) είναι χαμηλότερη από τη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων.

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

### Απορρόφηση

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

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

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης ή της ριλπιβιρίνης δεν έχει καθοριστεί.

### Κατανομή

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

Η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Σε 13 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σταθερό δοσολογικό σχήμα με ντολουτεγκραβίρη συν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, η συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο CSF ήταν κατά μέσο όρο 18 ng/mL (συγκρίσιμη με τη μη συνδεδεμένη συγκέντρωση στο πλάσμα, και πάνω από την  $IC_{50}$ ).

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

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

### Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως με γλυκουρονίδωση μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το πενήντα τρία τοις εκατό της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος

αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για τη δημιουργία της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, και αντιπροσωπεύεται κυρίως από γλυκουρονιδικό αιθέρα της ντολουτεγκραβίρης (18,9% της συνολικής δόσης), μεταβολίτη N-απαλκυλίωσης (3,6% της συνολικής δόσης), καθώς και ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξειδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

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

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

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

*In vitro*, τη ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των ανθρώπινων OATP 1B1, OATP 1B3 ή OCT 1.

#### Αποβολή

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

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

##### *Παιδιά*

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

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

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

### *Ηλικιωμένοι*

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

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

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

Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh). Το Juluca θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης ή της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί. Ως εκ τούτου, το Juluca δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

### *Φύλο*

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

### *Φυλή*

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

### *Συν-λοίμωξη με Ηπατίτιδα B ή C*

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

#### *Κύηση και μεταγεννητική περίοδος*

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

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιόγonos ή κλαστογόνος με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε τρωκτικά. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους.

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

#### Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας

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

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

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

Από μελέτες της ριλπιβιρίνης σε ζώα δεν προέκυψαν στοιχεία σχετικής τοξικότητας στο έμβρυο ή στο κύημα ή επίδρασης στην αναπαραγωγική λειτουργία. Δεν υπήρξε τερατογένεση με τη ριλπιβιρίνη σε

αρουραίους και κουνέλια. Η έκθεση του εμβρύου-κύηματος στα Επίπεδα Χωρίς Παρατηρούμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NOAEL) σε αρουραίους και κουνέλια ήταν, αντίστοιχα, 15 και 70 φορές υψηλότερη από την έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως.

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Στεατικό μαγνήσιο

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K29/32)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο

Στεατυλοφομαρικό νάτριο

Μονοϋδρική λακτόζη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Ποβιδόνη (K30)

Πολυσορβικό 20

Πυριτιοποιημένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

#### Επικάλυψη του δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**



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

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

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Ολλανδία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Μαΐου 2018

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

**23 Ιανουαρίου 2019**

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