

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JULUCA 50 mg/25 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 50 mg dolutegravire eşdeğer 52,6 mg dolutegravir sodyum ve 25 mg rilpivirine eşdeğer 27,5 mg rilpivirin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütü) 55 mg/tablet

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.

Bir tarafında 'SV J3T' baskısı olan yaklaşık 14 x 7 mm, pembe, oval, bikonveks tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

JULUCA, yetişkinlerde, herhangi bir antiretroviral bileşene bilinen veya şüphelenilen bir direnç olmadan virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 kopya/mL) insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

JULUCA, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir.

##### Pozoloji:

###### *Yetişkinler*

Önerilen JULUCA dozu günde bir kez, bir tablettir. Tablet yemekle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Etkin maddelerden birinin kesilmesi veya doz ayarlaması belirtildiği durumlarda ayrı dolutegravir veya rilpivirin preparatları mevcuttur (bkz. Bölüm 4.5). Bu durumlarda hekim, bu tıbbi ürünler için bireysel ürün bilgilerine bakmalıdır.

###### *Unutulan dozlar*

Hasta JULUCA'nın bir dozunu unutursa, bir sonraki dozu 12 saat içinde verilmemesi koşuluyla atlanan dozu en kısa sürede yemekle birlikte almalıdır. Bir sonraki dozun 12 saat içerisinde verilmesi durumunda, hasta unutulan dozu almamalıdır ve normal dozaj programına devam etmelidir.

Hasta JULUCA aldıktan sonraki 4 saat içinde kusarsa, başka bir JULUCA tabletinin yemekle birlikte alınması gerekir. Bir hasta JULUCA kullandıktan 4 saatten daha fazla süre sonra kusarsa, düzenli olarak planlanan bir sonraki doza kadar hastanın başka bir JULUCA alması gerekmemektedir.

**Uygulama şekli:**

JULUCA, günde bir kez yemekle birlikte ağızdan alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Film kaplı tabletin bütün olarak suyla yutulması ve çiğnenmemesi veya ezilmemesi önerilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, rilpivirin plazma konsantrasyonları böbrek fonksiyon bozukluğuna ikincil olarak artabileceğinden, dolutegravir/rilpivirin dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2). Hemodiyaliz veya periton diyalizinin dolutegravir veya rilpivirine maruziyeti etkilemesi beklenmemekle birlikte diyaliz alan hastalarda veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

**Karaciğer yetmezliği :**

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru A veya B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır; bu nedenle JULUCA bu hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

JULUCA'nın 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

**Geriatrik popülasyon:**

65 yaş ve üstü hastalarda JULUCA kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Yaşlı hastaların genç yetişkin hastalardan farklı bir doza ihtiyaç duyduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

**4.3 Kontrendikasyonlar**

JULUCA;

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet durumunda ve aşağıdaki tıbbi ürünlerle birlikte uygulanma durumunda kontrendikedir:
  - Fampridin (dalfamoridin olarak da bilinir)
  - Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
  - Rifampisin, rifapentin)
  - Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol gibi proton pompası inhibitörleri
  - Tek doz tedavisi hariç, sistemik deksametazon
  - St John's wort (sarı kantaron).

## 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

### Hipersensitivite reaksiyonları

Dolutegravir ile aşırı hassasiyet reaksiyonları bildirilmiştir ve döküntü, yapısal bulgular ve bazen de şiddetli karaciğer reaksiyonları dahil organ disfonksiyonu ile karakterize edilmiştir. JULUCA aşırı hassasiyet reaksiyonları belirtileri veya semptomları (şiddetli döküntü veya karaciğer enzimlerinde artışa eşlik eden döküntü, ateş, genel halsizlik, yorgunluk, kas veya eklem ağrıları, kabarcıklar, ağızda lezyonlar, konjonktivit, fasiyal ödem, eozinofili, anjiyoödem dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmayan) ortaya çıkarsa derhal kesilmelidir. Karaciğer aminotransferaz ve bilirubin dahil olmak üzere klinik durumlar izlenmelidir. Aşırı hassasiyet başlamasından sonra JULUCA veya diğer şüpheli ajanlarla tedaviyi durdurmada yaşanılacak gecikme, yaşamı tehdit edici bir alerjik reaksiyona neden olabilir.

### Kilo ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kan lipidleri ile glukoz seviyelerinde artış meydana gelebilir. Bu tür değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam tarzıyla bağlantılı olabilir. Kan lipidleri ve kilo artışı için, bazı durumlarda tedavinin tesirine dair kanıtlar vardır. Kan lipidlerinin ve glikozun izlenmesi için, belirlenmiş HIV tedavi kılavuzları referans alınır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde yönetilmelidir.

### Kardiyovasküler

Supra-terapötik dozlarda (günde bir kez 75 ve 300 mg), rilpivirin, elektrokardiyogramda (EKG) QTc aralığı uzamasıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Günde bir kez 25 mg önerilen dozdaki rilpivirin, QTc'de klinik olarak anlamlı bir etki ile ilişkili değildir. JULUCA, bilinen bir Torsade de Pointes riski olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.

### Fırsatçı enfeksiyonlar

Hastalara JULUCA ya da başka bir antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonunu iyileştirmediği ve halen fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonlarını geliştirebilecekleri söylenmelidir. Bu nedenle, hastalar bunlarla ilişkili HIV hastalıklarının tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözlem altında kalmalıdır.

### Osteonekroz

Etiyolojinin çok faktörlü olduğu düşünülse de (kortikosteroid kullanımı, bifosfonatlar, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, yüksek vücut kitle indeksi), ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya kombinasyon antiretroviral tedaviye (KART) uzun süreli maruziyeti olan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrıları, eklem sertliği veya hareket güçlüğü yaşamaları durumunda tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

### Hepatit B veya C ile eş zamanlı enfeksiyon

Hepatit B koenfeksiyonu olan hastalarla ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Doktorlar hepatit B virüsü koenfeksiyonu olan hastalarda HIV enfeksiyonunun yönetimi için güncel tedavi kılavuzlarına başvurmalıdır. Hepatit C koenfeksiyonu olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Dolutegravir ve rilpivirin ile tedavi edilen hepatit C koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer biyokimyası yükselmesi (Grade 1) vakalarının koenfekte olmayan

hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür. Hepatit B ve C koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer işlevinin izlenmesi önerilmektedir.

### İlaç etkileşimleri

JULUCA, HIV tedavisinde kullanılan diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

JULUCA, rifabutin ile birlikte uygulanması dışında, dolutegravir veya rilpivirin içeren başka tıbbi ürünlerle birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

### H<sup>2</sup> reseptör antagonistleri

JULUCA, H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ile aynı anda birlikte uygulanmamalıdır. Bu ajanların JULUCA'dan 12 saat önce veya 4 saat sonra uygulanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

### Antasitler

JULUCA, antasitler ile aynı anda kullanılmamalıdır. Bu ajanların JULUCA'dan 6 saat önce veya 4 saat sonra uygulanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

### Takviye ve multivitaminler

JULUCA, kalsiyum veya demir takviyeleri veya multivitaminlerle aynı anda yemek ile birlikte kullanılmalıdır. Kalsiyum veya demir takviyeleri veya multivitaminlerin JULUCA ile aynı anda alınmadığı durumlarda, bu ajanların JULUCA almadan 6 saat önce veya aldıktan 4 saat sonra uygulanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5).

### Metformin

Dolutegravir, metformin konsantrasyonlarını arttırmıştır. Glisemik kontrolü sağlamak için JULUCA'nın metformin ile birlikte uygulanmasına başlanırken veya durdurulurken metformin dozunun ayarlanması dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Metformin renal yol ile elimine edilir ve bu nedenle hasta JULUCA ile birlikte tedavi edildiğinde hastanın böbrek fonksiyonunun izlenmesi önemlidir. Bu kombinasyon orta derecede böbrek yetmezliği (evre 3a kreatinin klirensi [CrCl] 45-59 mL/dak) olan hastalarda laktik asidoz riskini artırabilir ve dikkatli bir yaklaşım önerilmektedir. Metformin dozunun azaltılması önemli ölçüde düşünülmelidir.

### İmmün rekonstitüsyon sendromu

Kombinasyon antiretroviral tedavisinin (KART) başlatılması sırasında şiddetli immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir enflamatuvar reaksiyon gelişebilir ve bu ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine yol açabilir. Tipik olarak bu tip reaksiyonlar KART başlatıldıktan sonraki ilk haftalar veya aylar içinde gözlenmiştir. Önemli örnekler şunlardır: Sitomegalovirüs retinitisi, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonları ve Pneumocystis jirovecii pnömonisi. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır. İmmün rekonstitüsyon durumunda otoimmün hastalıkların (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) meydana geldiği bildirilmiştir; diğer yandan bu olayların ortaya çıkma süresi değişkendir ve bu olaylar tedavi başlatıldıktan aylar sonra görülebilir.

### Yardımcı maddeler

JULUCA laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

JULUCA HIV-1 tedavisinde tam bir rejim olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve HIV tedavisinde kullanılan diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Bu nedenle diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle ilaç-ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgi paylaşılmamaktadır. JULUCA dolutegravir ve rilpivirin içerir, bu nedenle bu etkin maddelerle tanımlanan herhangi bir etkileşim JULUCA ile ilgilidir. Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

##### Diğer ajanların dolutegravir ve rilpivirinin farmakokinetiği üzerine etkisi

Dolutegravir, temel olarak üridin difosfat glukuronosil transferaz (UGT) 1A1 tarafından metabolize edilerek elimine edilir. Dolutegravir ayrıca UGT1A3, UGT1A9, sitokrom P450 (CYP) 3A4, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP)'nin bir substratıdır; bu nedenle, bu enzimleri indükleyen tıbbi ürünler, dolutegravir plazma konsantrasyonunu azaltabilir ve dolutegravirin terapötik etkisini azaltabilir (bkz. Tablo 1). JULUCA ve bu enzimleri inhibe eden diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması, dolutegravir plazma konsantrasyonunu artırabilir (bkz. Tablo 1).

Dolutegravirin absorpsiyonu, bazı anti-asit ajanları tarafından azaltılır (bkz. Tablo 1).

Rilpivirin, öncelikle CYP3A tarafından metabolize edilir. CYP3A'yı indükleyen veya inhibe eden tıbbi ürünler bu nedenle rilpivirinin klirensini etkileyebilir (bkz. Bölüm 5.2). JULUCA'nın CYP3A'yı indükleyen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, JULUCA'nın terapötik etkisini azaltabilecek rilpivirinin plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir (bkz. Tablo 1). JULUCA'nın CYP3A'yı inhibe eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, rilpivirinin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir (bkz. Tablo 1). Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, dolutegravir/rilpivirinin güçlü bir CYP3A inhibitörü ile kombinasyonu yalnızca yararı riskten fazlaysa kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

JULUCA'nın, mide pH'ını arttıran tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, JULUCA'nın potansiyel olarak terapötik etkisini azaltabilecek rilpivirinin plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir.

##### Dolutegravir ve rilpivirinin diğer ajanların farmakokinetiği üzerine etkisi

*In vivo* ve/veya *in vitro* verilere dayanarak, dolutegravirin CYP3A4, CYP2C9 ve P-gp gibi herhangi bir ana enzimin veya taşıyıcının substratı olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

*In vitro* olarak dolutegravir, renal organik katyon taşıyıcı 2 (OCT2)'yi ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcı 1 (MATE1)'i inhibe etmiştir. *In vivo* olarak, hastalarda %10-14 oranında kreatinin klirensinde bir azalma (salgılama kesiti OCT2 ve MATE-1 taşımaya bağlıdır) gözlemlenmiştir. *In vivo* olarak dolutegravir, atılımın OCT2 ve/veya MATE-1'e bağlı olduğu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir (örn. fampridin [dalfampridin olarak da bilinmektedir], metformin) (bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.3 ve 4.4).

*In vitro* olarak dolutegravir, renal alım taşıyıcılarını, organik anyon taşıyıcılarını (OAT)1 ve OAT3'ü inhibe etmiştir. OAT substratı tenofovirinin *in vivo* farmakokinetiği üzerinde etkisinin olmamasına bağlı olarak, OAT1'in *in vivo* inhibisyonu olası değildir. OAT3'ün inhibisyonu *in vivo* olarak çalışılmamıştır. Dolutegravir, atılımı OAT3'e bağlı olan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Günde bir kez 25 mg rilpivirinin, CYP enzimleri tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olması muhtemel değildir.

Rilpivirin, P-glikoproteini *in vitro* olarak inhibe eder (IC<sub>50</sub>, 9,2 µM'dir). Klinik bir çalışmada, rilpivirin, digoksinin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilememiştir. Bununla birlikte, rilpivirinin P-gp tarafından taşınan intestinal Pgp inhibisyonuna daha duyarlı olan diğer ilaçlara (örn. dabigatran eteksilat) maruziyeti artırabileceği tamamen göz ardı edilemez.

Rilpivirin, IC<sub>50</sub> <2,7 nM olan taşıyıcı MATE-2K'nın *in vitro* bir inhibitörüdür. Bu bulgunun klinik etkileri şu anda bilinmemektedir.

#### Etkileşim tablosu

Dolutegravir, rilpivirin ve birlikte uygulanan tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler Tablo 1'de listelenmiştir. Aşağıdaki ilaç-ilaç etkileşimleri listesi geniş kapsamlı değildir. (artma "↑" olarak, azalma "↓", değişiklik yok "↔", zamana karşı konsantrasyon eğrisi altında kalan alan "EAA", maksimum gözlemlenen konsantrasyon "C<sub>maks</sub>", minimum gözlenen konsantrasyon "C<sub>min</sub>", dozlama aralığının sonundaki konsantrasyon "C<sub>τ</sub>").

**Tablo 1: İlaç Etkileşimleri**

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim Geometrik ortalama değişim (%)	Birlikte uygulama ile ilgili öneriler
<b>Antiviral Ajanlar</b>		
Tenofovir disoproksil fumarat/Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %1 C <sub>maks</sub> ↓ %3 C <sub>τ</sub> ↓ %8  Tenofovir ↔	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Tenofovir disoproksil fumarat/Rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↔  Tenofovir EAA ↑ %23 C <sub>min</sub> ↑ %24 C <sub>maks</sub> ↑ %19	
Tenofovir alafenamid/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Tenofovir alafenamide / Rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin ↔	
Lamivudin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Lamivudin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Çalışılmamıştır)	

Entecavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Entecavir/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Çalışılmamıştır)	
Daklatasvir/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %33 C <sub>maks</sub> ↑ %29 C <sub>τ</sub> ↑ %45	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Daklatasvir/ Rilpivirin	Daclatasvir ↔ Rilpivirine ↔	
Simeprevir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Simeprevir/ Rilpivirin	Rilpivirine ↔ EAA ↔ C <sub>min</sub> ↑ %25 C <sub>maks</sub> ↔ Simeprevir ↔ EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↑ %10	
Sofosbuvir / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Sofosbuvir/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↔ Sofosbuvir ↔ EAA ↔ C <sub>maks</sub> ↑ %21 Sofosbuvir metaboliti GS- 331007 ↔ EAA ↔ C <sub>maks</sub> ↔	
Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirin	Rilpivirin ↔ EAA ↓ %5 C <sub>min</sub> ↓ %7 C <sub>maks</sub> ↓ %3 Ledipasvir ↔ EAA ↑ %2	

	<p><math>C_{min}</math> ↑ %2 <math>C_{maks}</math> ↑ %1</p> <p>Sofosbuvir ↔ EAA ↑ %5 <math>C_{maks}</math> ↓ %4</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS-331007 ↔ EAA ↑ %8 <math>C_{min}</math> ↑ %10 <math>C_{maks}</math> ↑ %8</p>	
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)</p> <p>Rilpivirin ↔ EAA ↔ <math>C_{min}</math> ↔ <math>C_{maks}</math> ↔</p> <p>Sofosbuvir ↔ EAA ↔ <math>C_{maks}</math> ↔</p> <p>Sofosbuvir metaboliti GS-331007 ↔ EAA ↔ <math>C_{min}</math> ↔ <math>C_{maks}</math> ↔</p> <p>Velpatasvir ↔ EAA ↔ <math>C_{min}</math> ↔ <math>C_{maks}</math> ↔</p>	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
<p>Ribavirin/ Dolutegravir</p> <p>Ribavirin/ Rilpivirine</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)</p> <p>Rilpivirin ↔ (Çalışılmamıştır)</p>	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
<b>Diğer ajanlar</b>		
<i>Antiaritmikler</i>		
<p>Digoksin/ Dolutegravir</p> <p>Digoksin/ Rilpivirin<sup>1</sup></p>	<p>Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır.)</p> <p>Rilpivirin ↔</p> <p>Digoksin EAA ↔ <math>C_{min}</math> Geçerli değildir <math>C_{maks}</math> ↔</p>	Doz ayarlaması gerekmemektedir.



<i>Antikonvülsanlar</i>		
Karbamazepin/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %49 C <sub>maks</sub> ↓ %33 C <sub>τ</sub> ↓ %73	Metabolik indükleyiciler, dolutegravir/Rilpivirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı olarak azaltabilir ve bu da terapötik etkinin kaybolmasına neden olabilir.
Karbamazepin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir (CYP3A enzimlerinin indüksiyonu).	JULUCA'nın bu metabolik indükleyicilerle birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Okskarbazepin Fenitoin Fenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Çalışılmamıştır. UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu nedeniyle beklenen azalma, karbamazepin ile gözlemlendiği gibi maruziyette benzer bir azalma beklenir.	Metabolik indükleyiciler, dolutegravir/rilpivirin plazma konsantrasyonlarını anlamlı olarak azaltabilir ve bu da terapötik etkide kayba neden olabilir.
Okskarbazepin Fenitoin Fenobarbital/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir (CYP3A enzimlerinin indüksiyonu).	JULUCA'nın bu metabolik indükleyicilerle birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

<i>Azol anti-fungal ajanlar</i>		
Ketokonazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır.)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Ketokonazol/ Rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin EAA ↑ %49 C <sub>min</sub> ↑ %76 C <sub>maks</sub> ↑ %30 (CYP3A enzimlerinin inhibisyonu).  Ketokonazol EAA ↓ %24 C <sub>min</sub> ↓ %66 C <sub>maks</sub> ↔ (çalışmada yüksek doz Rilpivirin nedeniyle CYP3A'nın indüksiyonu).	
Flukonazol İtrakonazol Posakonazol Vorikonazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır.)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Flukonazol İtrakonazol İsavukonazol Posakonazol Vorikonazol/ Rilpivirin	Rilpivirin ↑ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında bir artışa neden olabilir (CYP3A enzimlerinin inhibisyonu).	
<i>Bitkisel ürünler</i>		
St. John's wort/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Çalışılmamıştır. UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu nedeniyle beklenen azalma, karbamazepin ile gözlemlendiği gibi maruziyette benzer bir azalma beklenir.	Birlikte uygulama, Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olabilir. Bu JULUCA'nın terapötik etkisinin kaybolmasına neden olabilir. JULUCA'nın St. John's wort ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
St. John's wort/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir (CYP3A enzimlerinin indüksiyonu).	

<i>Potasyum kanal blokerleri</i>		
Fampridin (dalfampridin olarak da bilinir)/ Dolutegravir	Fampridin ↑	OCT2 taşıyıcısının inhibisyonu ile artmış fampridin plazma konsantrasyonu nedeniyle, dolutegravirin birlikte uygulanmasının nöbetlere yol açma potansiyeli vardır; birlikte uygulama çalışılmamıştır. Fampridin dolutegravir ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Proton pompası inhibitörleri</i>		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Birlikte uygulama, Rilpivirin plazma konsantrasyonunu anlamlı olarak azaltabilir. Bu JULUCA'nın terapötik etkisinin kaybolmasına neden olabilir. JULUCA'nın proton pompası inhibitörleri ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Omeprazol/ Rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin EAA ↓ %40 C <sub>min</sub> ↓ %33 C <sub>maks</sub> ↓ %40 (gastrik pH artışı nedeniyle emilimde azalma).	
	Omeprazol EAA ↓ %14 C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↓ %14	
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir (gastrik pH artışı nedeniyle emilimde azalma).	
<i>H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri</i>		
Famotidin Simetidin Nizatidin Ranitidin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	JULUCA ve H <sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin kombinasyonu, özellikle dikkatli kullanılmalıdır. Sadece günde bir kez dozlanabilen H <sub>2</sub> reseptör antagonistleri kullanılmalıdır.
Famotidin/ Rilpivirin <sup>1,2</sup> Rilpivirinden 12 saat önce alınan 40 mg tek doz	Rilpivirin EAA ↓ %9 C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↔	H <sub>2</sub> reseptör antagonistleri, JULUCA uygulamasından iyi ayrılmış bir zamanda alınmalıdır (en az 4 saat sonra veya 12 saat önce).

Famotidin/ Rilpivirin <sup>1,2</sup> Rilpivirinden 2 saat önce alınan 40 mg tek doz	Rilpivirin EAA ↓ %76 C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↓ % 85 (gastrik pH artışı nedeniyle emilimde azalma).	
Famotidin/ Rilpivirin <sup>1,2</sup> Rilpivirinden 4 saat önce alınan 40 mg tek doz	Rilpivirin EAA ↑ %13 C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↑ %21	
Simetidin Nizatidin Ranitidin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamli azalmalar beklenir (gastrik pH artışı nedeniyle emilimde azalma).	
<i>Antasitler ve takviyeler</i>		
Antasitler (örn., alüminyum magnezyum hidroksit, ve/veya kalsiyum karbonat)/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %74 C <sub>maks</sub> ↓ %72 C <sub>24</sub> ↓ %74 (Çok değerlikli iyonlara karmaşık bağlanma).	JULUCA ve antasitlerin kombinasyonu özellikle dikkatli kullanılmalıdır. Antasitler zamanla JULUCA uygulamasından iyi ayrılmış bir zamanda alınmalıdır (en az 6 saat önce veya 4 saat sonra).
Antasitler (örn., alüminyum magnezyum hidroksit, ve/veya kalsiyum karbonat)/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamli azalmalar beklenir (gastrik pH artışı nedeniyle emilimde azalma).	
Kalsiyum takviyeleri / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %39 C <sub>maks</sub> ↓ %37 C <sub>24</sub> ↓ %39 (Çok değerlikli iyonlara karmaşık bağlanma).	JULUCA ve takviyelerin kombinasyonu özel dikkatle kullanılmalıdır. Kalsiyum takviyeleri, demir takviyeleri veya multivitaminler JULUCA ile aynı anda yemekle birlikte alınmalıdır.
Demir takviyeleri / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C <sub>maks</sub> ↓ %57 C <sub>24</sub> ↓ %56 (Çok değerlikli iyonlara karmaşık bağlanma).	Kalsiyum takviyeleri, demir takviyeleri veya multivitaminler JULUCA ile aynı anda alınamıyorsa, bu takviyeler JULUCA'nın uygulanmasından zaman olarak iyi bir şekilde ayrılarak alınmalıdır (en az 6 saat önce veya 4 saat sonra).
Multivitamin/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %33 C <sub>maks</sub> ↓ %35 C <sub>24</sub> ↓ %32 (Çok değerlikli iyonlara karmaşık bağlanma).	

<i>Kortikosteroidler</i>		
Prednizon/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ EAA ↑ %11 C <sub>maks</sub> ↑ %6 C <sub>τ</sub> ↑ %17	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Prednizon/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Çalışılmamıştır.)	
Deksametazon/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Birlikte uygulama, Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olabilir. Bu JULUCA'nın terapötik etkisinin kaybolmasına neden olabilir. JULUCA'nın sistemik deksametazon ile birlikte uygulanması kontrendikedir (tek bir doz olarak hariç) Bölüm 4.3'e bakınız. Özellikle uzun süreli kullanım için alternatifler göz önünde bulundurulmalıdır.
Deksametazon/ Rilpivirin (tek doz kullanımı dışında, sistemik kullanımda)	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında doza bağlı azalmalar beklenir (CYP3A enzimlerinin induksiyonu).	
<i>Antidiyabetikler</i>		
Metformin/ Dolutegravir	Metformin ↑ EAA ↑ %79 C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↑ %66	Glisemik kontrolü sağlamak için, JULUCA'nın metformin ile birlikte uygulaması başlatılırken veya durdurulurken metformin için doz ayarlaması göz önünde bulundurulmalıdır. Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda, metformin konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda laktik asidoz riskinin artmasından dolayı dolutegravir ile birlikte kullanıldığında, metformin için doz ayarlaması düşünülmelidir (bölüm 4.4).
Metformin/ Rilpivirin <sup>1</sup>	Metformin EAA ↔ C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↔	

<i>Antimikobakteriyeller</i>		
Rifampisin/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ EAA ↓ %54 C <sub>maks</sub> ↓ %43 C <sub>τ</sub> ↓ %72 (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu).	Birlikte uygulama, Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olabilir. Bu JULUCA'nın terapötik etkisinin kaybolmasına neden olabilir. JULUCA'nın rifampisin ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rifampisin/ Rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin EAA ↓ %80 C <sub>min</sub> ↓ %89 C <sub>maks</sub> ↓ %69 (CYP3A enzimlerinin indüksiyonu).  Rifampisin EAA ↔ C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↔ 25-desasetil-rifampisin EAA ↓ %9 C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↔	
Rifabutın/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ EAA ↓ %5 C <sub>maks</sub> ↑ %16 C <sub>τ</sub> ↓ %30 (UGT1A1 ve CYP3A enzimlerinin indüksiyonu).	Birlikte uygulamanın Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olması muhtemeldir (CYP3A enzimlerinin indüksiyonu). JULUCA, rifabutın ile birlikte uygulandığında, rifabutının birlikte uygulandığı süre boyunca ilave günde 25 mg Rilpivirin tablet JULUCA ile aynı anda alınmalıdır.

Rifabutin/ Rilpivirin <sup>1</sup> Günde bir kez 300 mg <sup>2</sup>	Rifabutin EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↔ 25- <i>O</i> -desasetil-rifabutin EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↔	
Günde bir kez 300 mg (+ günde bir kez 25 mg Rilpivirin)	Rilpivirin EAA ↓ %42 C <sub>min</sub> ↓ %48 C <sub>maks</sub> ↓ %31	
Günde bir kez 300 mg (+ günde bir kez 50 mg Rilpivirin)	Rilpivirin EAA ↑ %16* C <sub>min</sub> ↔* C <sub>maks</sub> ↑ % 43*	
	* günde bir kez 25 mg tek başına Rilpivirine kıyasla  (CYP3A enzimlerinin induksiyonu).	
Rifapentin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Çalışılmamıştır)	Birlikte uygulama, Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olabilir. Bu, JULUCA'nın terapötik etkisinin kaybolmasına neden olabilir (CYP3A enzimlerinin induksiyonu).
Rifapentin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir.	JULUCA'nın rifapentin ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Antimalaryaller</i>		
Artemeter/ Lumefantrin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	JULUCA artemeter/lumefantrin birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
Artemeter/ Lumefantrin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Çalışılmamıştır. Rilpivirin maruziyetinin azalması beklenir (CYP3A enzimlerinin inhibisyonu).	
Atovakuon/ Proguanil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Atovakuon/ Proguanil/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Çalışılmamıştır)	

<i>Makrolid antibiyotikler</i>		
Klaritromisin Eritromisin /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Mümkün olduğunda, azitromisin gibi alternatifler göz önünde bulundurulmalıdır.
Klaritromisin Eritromisin /Rilpivirin	Rilpivirin ↑ Çalışılmamıştır. Rilpivirin maruziyetinin artması beklenir (CYP3A enzimlerinin inhibisyonu).	
<i>Oral kontraseptifler</i>		
Etinilestradiol (EE) <sup>1</sup> and Norelgestromin (NGMN) <sup>1</sup> / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ EAA ↑ %3 C <sub>maks</sub> ↓ %1  NGMN ↔ EAA ↓ %2 C <sub>maks</sub> ↓ %11	Dolutegravir veya Rilpivirin, etinilestradiol ve norelgestromin (dolutegravir) veya noretindron (Rilpivirin) plazma konsantrasyonlarını klinik olarak ilgili bir ölçüde değiştirmemiştir. JULUCA ile birlikte uygulandığında oral kontraseptiflerin doz ayarlaması gerekmemektedir.
Etinilestradiol (EE) <sup>1</sup> and Noretindron <sup>1</sup> / Rilpivirin	Rilpivirin ↔* EE ↔ EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↑ %17  Noretindron ↔ EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↔  * geçmiş kontrollere göre.	
<i>Analjezikler</i>		
Metadon/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ EAA ↓ %2 C <sub>maks</sub> ↔ %0 C <sub>τ</sub> ↓ %1	Metadonun JULUCA ile birlikte uygulanmasına başlanırken doz ayarlaması gerekmemektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda metadon idame tedavisinin ayarlanması gerekebileceği için klinik izleme önerilmektedir.
Metadon / Rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: EAA: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>maks</sub> : ↔*  R(-) metadon: EAA: ↓ %16 C <sub>min</sub> : ↓ %22 C <sub>maks</sub> : ↓ %14  *geçmiş kontrollere göre.	



Parasetamol/ Dolutedgravir	Dolutedgravir ↔ (Çalışılmamıştır)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Parasetamol / Rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin EAA ↔ C <sub>min</sub> ↑ %26 C <sub>maks</sub> ↔  Parasetamol EAA ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>maks</sub> ↔	
<i>Antikoagülanlar</i>		
Dabigatran eteksilat/ Dolutedgravir	Dolutedgravir ↔ (Çalışılmamıştır.)	JULUCA ve dabigatran eteksilat kombinasyonları dikkatli kullanılmalıdır.
Dabigatran eteksilat / Rilpivirin	Rilpivirin ↔ Çalışılmamıştır. Dabigatran eteksilat ↑ Dabigatran plazma konsantrasyonlarındaki artışlar ile ilgili risk göz ardı edilemez (intestinal Pgp'nin inhibisyonu).	
<i>HMG CO-A redüktaz inhibitörleri</i>		
Atorvastatin/ Dolutedgravir	Dolutedgravir ↔ (Çalışılmamıştır.)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Atorvastatin/ Rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↓ %9  Atorvastatin EAA ↔ C <sub>min</sub> ↓ %15 C <sub>maks</sub> ↑ %35	
<i>Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri</i>		
Sildenafil / Dolutedgravir	Dolutedgravir ↔	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Sildenafil/ Rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin EAA ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>maks</sub> ↔  Sildenafil EAA ↔ C <sub>min</sub> Geçerli değildir C <sub>maks</sub> ↔	

Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Çalışılmamıştır.)	Doz ayarlaması gerekmemektedir.
Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Çalışılmamıştır.)	

<sup>1</sup> Dolutegravir ve/veya Rilpivirin ile tıbbi ürün arasındaki etkileşim klinik bir çalışmada değerlendirilmiştir. Gösterilen tüm diğer ilaç-ilaç etkileşimleri öngörülmektedir.

<sup>2</sup> Bu etkileşim çalışması, birlikte uygulanan ilaç üzerindeki maksimum etkiyi değerlendiren Rilpivirin için önerilen dozdan daha yüksek bir dozla gerçekleştirilmiştir.

### QT uzatan tıbbi ürünler

Rilpivirin ve EKG'nin QTc aralığını uzatan tıbbi ürünler arasında farmakodinamik bir etkileşim potansiyeli hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Sağlıklı denekler üzerinde yapılan bir çalışmada, supratherapötik rilpivirin dozlarının (günde bir kez 75 mg ve günde bir kez 300 mg) EKG'nin QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). JULUCA, bilinen bir Torsade de Pointes riski olan tıbbi bir ürünle birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: 1. trimesterde D, 2 ve 3. trimesterde B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, etkili bir kontrasepsiyon yönteminin düşünülmesi de dahil olmak üzere, dolutegravir (JULUCA'nın bileşenlerinden biri, aşağıya bakınız) ile nöral tüp defektlerinin olası riski hakkında uyarılmalıdır.

Eğer bir kadın hasta gebe kalmayı planlıyorsa, JULUCA tedavisine devam edilmesinin yararları ve riskleri hasta ile tartışılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebelik sırasında daha düşük dolutegravir ve rilpivirin maruziyetleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Faz 3 çalışmalarında, gebelikte görülene benzer şekilde daha düşük rilpivirin maruziyeti, virolojik başarısızlık riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik boyunca JULUCA kullanımı önerilmemektedir.

Gebelikte ikili rejimin güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Botswana'daki bir doğum sonuç sürveyans çalışmasından elde edilen insan deneyimi nöral tüp defektleri için küçük bir artış göstermektedir: Gebe kalım (konsepsiyon) zamanında dolutegravir içeren tedavi rejimleri kullanan annelerde 3.591 doğumda 7 vaka (%0,19; 95% GA %0,09, %0,40) (gebe kalım (konsepsiyon) zamanında dolutegravir içermeyen tedavi

rejimlerine maruz kalan annelerde 19.361 doğumda 21 vakaya kıyasla (%0,11: 95% GA %0,07, %0,17).

Genel popülasyonda nöral tüp defekti insidansı 1.000 canlı doğumda 0,5-1 vakadır (%0,05-0,1). Çoğu nöral tüp defektleri, gebe kalım (konsepsiyon) sonrasında (son menstrüal periyottan yaklaşık 6 hafta sonra) embriyonik gelişimin ilk 4 haftası içerisinde ortaya çıkar.

Antiretroviral Gebelik Kaydından elde edilen veriler, gebelik sırasında dolutegravire maruz kalan 600'den fazla kadında majör doğum kusurlarının riskinde bir artış göstermemektedir, ancak bu veriler mevcut durumda nöral tüp defektlerinin riskini belirlemek için yeterli değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, nöral tüp defektleri de dahil olmak üzere, bir advers gelişim sonucu belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki maruziyetten elde edilen 1.000'den fazla sonuç, feto/neonatal toksisite risklerinin artışına dair kanıt göstermemektedir.

Dolutegravir, insanlarda plasentayı geçer. HIV ile yaşayan gebe kadınlarda, dolutegravirin medyan fetal göbek kordonu konsantrasyonu, maternal periferik plazma konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 1,3 kat daha fazla olmuştur.

Dolutegravirin yenidoğanlar üzerindeki etkisine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Rilpivirin ile yapılan hayvan çalışmaları, üreme toksisitesine bağlı olarak doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

### **Laktasyon dönemi**

Rilpivirinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut olan toksikolojik veriler, rilpivirinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Dolutegravir, küçük miktarlarda insan sütüne geçmektedir. (Maternal plazmaya medyan dolutegravir anne sütü oranı 0,033 olarak gösterilmiştir). Dolutegravirin yenidoğanlardaki/bebeklerdeki etkilerine ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.

HIV'in geçişinin önlenmesi amacıyla, HIV ile yaşayan kadınların bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Dolutegravir veya rilpivirinin insan erkek veya kadın fertilitesi üzerindeki etkileri hakkında veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, erkek veya kadın doğurganlığı üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

JULUCA'nın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Hastalara JULUCA bileşenleriyle tedavi sırasında yorgunluk, baş dönmesi ve uyku halinin bildirildiği anlatılmalıdır. Hastanın klinik durumu ve JULUCA'nın advers reaksiyon profili, hastanın makine kullanma veya çalıştırma kabiliyeti göz önüne alındığında, akılda tutulmalıdır.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik profilinin özeti

JULUCA ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar (klinik çalışmalardan - bkz. Bölüm 5.1) diyare (%2) ve baş ağrısı (%2) olmuştur.

Dolutegravir ile tedavi ile ilgili (Faz IIb ve Faz III klinik çalışmalarından toplanan) en şiddetli advers reaksiyon, tek bir hastada görülen, döküntü ve şiddetli karaciğer etkilerinin de dahil olduğu bir hipersensitivite reaksiyonudur (bkz. Bölüm 4.4).

Güvenlilik veri tabanı için bilgi kaynakları arasında 2 özdeş, randomize, açık etiketli çalışma SWORD-1 ve SWORD-2 (bkz. Bölüm 5.1), bireysel bileşenlerden elde edilen havuzlanmış çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyim yer almaktadır.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen JULUCA bileşenleri tedavisi ile en azından muhtemelen ilgili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak sıklık açısından aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)\*.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Beyaz kan hücre sayısında azalma, hemogloblin düzeyinde azalma, trombosit sayısında azalma

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Hipersensitivite (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: İmmun Rekonstitüsyon Sendromu

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Çok yaygın: Total kolesterol düzeyinde (açlık) artış, LDL kolesterol düzeyinde (açlık) artış

Yaygın: İştah azalması, trigliserid düzeyinde (açlık) artış

#### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Çok yaygın: İnsomnia

Yaygın: Anormal rüyalar, depresyon, uyku bozuklukları, depresif ruh hali, anksiyete

Yaygın olmayan: İntihar düşüncesi veya intihar girişimi (özellikle önceden var olan bir depresyon öyküsü veya psikiyatrik hastalığı olan hastalarda), panik atak

Seyrek: İntihar (özellikle geçmişte depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda)

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: Uykuya meyil (somnia)

#### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Bulantı, pankreatik amilaz düzeyinde artış, ishal

Yaygın: Abdominal ağrı, kusma, şişkinlik, lipaz düzeyinde artış, abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, ağız kuruluğu

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Çok yaygın: Transaminaz düzeylerinde artış (Alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış)

Yaygın: Bilirubin düzeyinde artış

Yaygın olmayan: Hepatit

Seyrek: Akut hepatik yetmezlik\*\*

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın: Yorgunluk

**Araştırmalar:**

Yaygın: Kreatin fosfokinaz (CPK) artışı, kilo artışı

\*Sıklıklar, havuzlanmış SWORD çalışmalarında veya bireysel bileşenlerle yapılan çalışmalarda gözlemlenen maksimum sıklıklara dayanarak atanmaktadır.

\*\* Bu advers reaksiyon, dolutegravirin diğer antiretrovirallerle kullanıldığındaki pazarlama sonrası deneyimlerinden tespit edilmiştir. Seyrek sıklık kategorisi pazarlama sonrası raporlara dayanılarak tahmin edilmiştir.

**Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı*****Laboratuvar biyokimyalarında değişiklikler***

Serum kreatininindeki artışlar, JULUCA ile tedavinin ilk dört haftasında meydana gelmiştir ve 148 hafta boyunca stabil kalmıştır. Başlangıçtan 148 haftalık tedaviden sonra ortalama 9,86 mcg/L (SD 10,4 mcg/L) ortalama bir değişim gözlenmiştir. Bu değişiklikler aktif taşınmanın inhibisyonu ile ilgilidir ve glomerüler filtrasyon hızında herhangi bir değişikliği yansıtmadıkları için klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

***Metabolik parametreler***

Antiretroviral tedavi sırasında ağırlık ve kan lipidleri ve glukoz seviyeleri artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

**Pediyatrik popülasyon**

JULUCA'nın 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

### Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

JULUCA veya dolutegravir ve rilpivirin bireysel bileşenlerinin doz aşımı konusunda şu anda sınırlı deneyim bulunmaktadır.

Advers reaksiyonlar olarak listelenenler dışında, dolutegravir veya rilpivirin ile akut doz aşımından sonra spesifik bir semptom veya bulgu saptanmamıştır.

İleri tedavi klinik olarak belirtildiği gibi veya mümkün olduğunda ulusal zehir merkezi tarafından önerildiği gibi olmalıdır. Aşırı dozda JULUCA için özel bir tedavi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, hasta, hayati belirtilerin ve EKG'nin (QT aralığı) izlenmesi de dahil olmak üzere uygun izleme ile destekleyici bir şekilde gerektiği gibi tedavi edilmelidir. Dolutegravir ve rilpivirinin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle, diyalizin etkin maddeleri anlamlı ölçüde uzaklaştırılması muhtemel değildir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, HIV enfeksiyonlarının tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar.

ATC kodu: J05AR21

### Etki mekanizması

Dolutegravir, integrazın aktif bölgesine bağlanarak ve HIV replikasyon döngüsü için gerekli olan retroviral Deoksiribonükleik asit (DNA) entegrasyonunun zincir aktarım basamağını bloke ederek HIV integrazı inhibe eder.

Rilpivirin, HIV-1'in non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olan bir diarilpirimidindir. Rilpivirin aktivitesine HIV-1 revers transkriptazın (RT) rekabetçi olmayan bir şekilde inhibisyonu aracılık eder. Rilpivirin, insan hücrel DNA polimerazları  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ 'yı inhibe etmemektedir.

### Farmakodinamik etkiler

#### *Hücre kültüründe antiviral aktivite*

Dolutegravir için  $IC_{50}$  değeri, periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) kullanılan çeşitli laboratuvar suşlarında 0,5 nM iken MT-4 hücreleri kullanıldığında 0,7-2 nM arasında görülmüştür. Alt tipler arasında herhangi bir majör farklılık olmadan klinik izolatlar için benzer  $IC_{50}$ 'ler görülmüştür; A, B, C, D, E, F ve G türlerinden ve O grubundan oluşan 24 HIV-1 izolatlık bir panelde ortalama  $IC_{50}$  değeri 0,2 nM (aralık 0,02-2,14) olarak görülmüştür. 3 HIV-2 izolatında ortalama  $IC_{50}$  değeri 0,18 nM (aralık 0,09-0,61) olmuştur.

Rilpivirin, HIV-1/IIIB için medyan 0,73 nM (0,27 ng/mL) EC<sub>50</sub> değeriyle akut olarak enfekte bir T-hücre dizisinde yabancı tip HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı aktivite göstermiştir. Her ne kadar rilpivirin, 2,510 ila 10,830 nM arasında değişen EC<sub>50</sub> değerleri ile HIV-2'ye karşı sınırlı *in vitro* aktivite göstermiş olsa da klinik veriler olmadan HIV2 enfeksiyonunun JULUCA ile tedavisi önerilmemektedir.

Rilpivirin ayrıca, HIV-1 0,07 ila 1,01 nM arasında değişen EC<sub>50</sub> değerlerine sahip M grubu (A, B, C, D, F, G, H türleri) primer izolatları ve 2,88 ila 8,45 nM arasında değişen EC<sub>50</sub> değerlerine sahip O grubu primer izolatlarının geniş bir paneline karşı antiviral aktivite göstermiştir.

#### *İnsan serumu ve serum proteinlerinin etkisi*

%100 insan serumunda, dolutegravir ortalama katlanmış protein kayması 75 kat idi, bu da 0,064 ug/mL'lik protein ayarlı IC<sub>90</sub> ile sonuçlanmıştır.

Sırasıyla medyan IC<sub>50</sub> oranları 1,8, 39,2 ve 18,5 olarak gösterilen 1 mg/mL alfa-1-asir-glikoprotein, 45 mg/mL insan serum albumini ve %50 insan serumu varlığında rilpivirin antiviral aktivitesinde düşüş gözlemlenmiştir.

#### Direnç

##### *In vitro direnç:*

*In vitro* direnç gelişimini incelemek için seri pasajlama kullanılmıştır. 112 gün boyunca pasajlama sırasında HIV-1 IIIB laboratuvar suşu kullanıldığında mutasyonların seçilimi yavaş olarak ortaya çıkmıştır, S153Y ve F pozisyonlarındaki yer değişimi ile birlikte; bu mutasyonlar, klinik çalışmalarda dolutegravir ile tedavi edilen hastalarda seçilmemiştir. NL432 suşu kullanılarak E92Q (FC 3) ve G193E (yine FC 3) mutasyonları seçilmiştir. Daha önce raltegravire karşı direnç görülmüş ve dolutegravir ile tedavi edilmiş hastalarda E92Q mutasyonu seçilmiştir (dolutegravir için ikincil mutasyon olarak listelenmiştir).

Alt-tip B'nin klinik izolatlarının kullanıldığı daha ileri seçim deneylerinde, beş izolatın tümünde R263K mutasyonu görülmüştür (başladıktan 20 hafta sonra ve devamında). Alt-tip C (n= 2) ve A/G (n=2) izolatlarından bir izolatta R263K integras ikamesi ve iki izolatta G118 seçilmiştir. İNİ bulunmayan ART deneyimli, klinik programda alt-tip B ve C ile birlikte olmak üzere iki hastada R263K bildirilmiş, ancak *in vitro* olarak dolutegravir duyarlılığı üzerinde etkisi olmamıştır. G118R, yönlendirilmiş mutant bölgesinde (FC 10) dolutegravirin duyarlılığını azaltmaktadır, ancak Faz III program sırasında dolutegravir alan hastalarda tespit edilmemiştir.

Raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ve T66I) için primer mutasyonlar, tekli mutasyonlar halinde *in vitro* olarak dolutegravirin duyarlılığını etkilememektedir. Yönlendirilmiş bölgesel mutant deneylerinde bu primer mutasyonlara, sekonder integras inhibitörü ilişkili mutasyonlar (raltegravir/elvitegravir için) eklendiğinde, dolutegravir duyarlılığı yine de değişmemiştir (vahşi tip virüse karşı FC <2); bunun bir istisnası, bazı sekonder mutasyonlarla kombinasyonlarla birlikte FC'nin 5-10 ya da daha fazla olduğu Q148-mutasyonları olmuştur. Q148-mutasyonlarının (H/R/K) etkisi ayrıca yönlendirilmiş mutant bölgesel deneylerdeki pasajda da doğrulanmıştır. N155H ya da E92Q içeren yönlendirilmiş bölgesel mutantlarla başlanan, NL432 suşu ile seri pasajda başka direnç seçimi görülmemiştir (FC 1 civarında değişmemiştir). Bunun aksine, Q148H (FC 1) mutasyonu içeren

mutantlarla başladığında çeşitli sekonder mutasyonlar görülmüş, sonuçta FC >10 değerlerine yükselmiştir.

Klinik olarak anlamlı bir fenotipik kesme değeri (vahşi tip virüse karşı FC) tespit edilmemiştir; genotipik direnç sonuç açısından daha iyi bir belirleyici olmuştur.

Rilpivirine dirençli suşlar, hücre kültüründe NNRTI'a dirençli HIV-1'in yanı sıra farklı kökenler ve türlerin yabancı tip HIV-1'den başlayarak seçilmiştir. Ortaya çıkan en sık gözlemlenen amino asit substitüsyonları şunları içerir: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ve M230I. EC<sub>50</sub>'de FC değeri, testin biyolojik eşik değerinin (BCO) üstünde olduğunda rilpivirine direnç olduğu düşünülmüştür.

*In vivo direnç:*

Karşılaştırmalı verilerle 48 Hafta boyunca, dolutegravir artı rilpivirin alan iki denek ve mevcut antiretroviral rejimlerine (CAR) devam eden iki denek, havuzlanmış SWORD-1 (201636) ve SWORD-2 (201637) çalışmaları genelinde geri çekilme (CVW) kriterlerini karşılayan doğrulanmış virolojik başarısızlık yaşamıştır. Dolutegravir artı rilpivirin alan toplam 11 denek 148. Hafta boyunca CVW kriterlerini karşılamıştır (bkz. Tablo 2). Geri çekilme sırasında 2 ve 3 denekte NNRTI ile ilişkili E138E/A ve M230M/L substitüsyonları gözlemlenmiştir.

**Tablo 2: SWORD çalışmalarının erken ve geç geçiş aşamalarında virolojik geri çekilmenin doğrulandığı denekler için ilaç sınıfına göre direncin özeti**

Rejim / Tedavi maruziyeti (Hafta)*	HIV-1 RNA (kopya/mL) (zaman noktası)		İlaç sınıfı mutasyonuna göre mutasyon (FC)**			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Hafta24)	466 (Hafta24UNS)	G193E	G193E (1.02)	yok	yok
DTG+RPV / 47	1,059,771 (Hafta36)	1018 (Hafta36UNS)	yok	yok	yok	K101K/E (0.75)
DTG+RPV / 21	162 (Hafta64)	217 (Hafta76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Hafta64)	1174 (Hafta64UNS)	N155N/ H G163G/ R	V151V/I (NR)	yok	yok
DTG+RPV / 88	278 (Hafta76)	2571 (Hafta88)	yok	yok	yok	E138E/A (1.61)
DTG+RPV / 92	147 (Hafta88)	289 (Hafta88UNS)	ND	yok	NR	K103N (5.24)
DTG+RPV / 105	280 (Hafta88)	225 (Hafta100)	yok	yok	yok	yok
DTG+RPV / 105	651 (Hafta100)	1105 (Hafta100UN S)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/ L (31)



DTG+RPV / 120	118 (Hafta112)	230 (Hafta112UN S)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1.47)	yok	M230M/ L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Hafta136)	7247 (Hafta136UN S)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4.14)
<p>* Virolojik başarısızlık zamanındaki direnç testi bir denek için başarısız olmuştur, bu nedenle ayrıntılar bu tabloya dahil edilmemiştir.</p> <p>** CVW 1.Günden sonra art arda <math>\geq 50</math> kopya/mL ve <math>&gt;200</math> kopya/mL olarak 2 viral yükü karşılandı.</p> <p>*** Başlangıç test, fenotipik verileri değil, yalnızca genotipik verileri sağlar.</p> <p>CAR = mevcut antiretroviral rejim; DTG+RPV = dolutegravir artı rilpivirin</p> <p>SVW = şüphelenilen virolojik çekilme kriterleri; CVW = doğrulanmış virolojik çekilme kriterleri; BL = başlangıç direnci test sonuçları; VW = CVW kriterleri karşılandığındaki direnç test sonuçları; UNS = planlanmamış ziyaret; "ND" PBMC/Tam kan örnekleri alınmadığından başlangıç testi yapılmamıştır; "NR" testin başarısız olması veya örneğin olmaması nedeniyle verilerin raporlanmadığını göstermektedir.</p>						

Faz IIB ve Faz III'de dolutegravir + 2 NRTI alan daha önce tedavi edilmemiş hastalarda, integras sınıfına veya NRTI sınıfına karşı direnç görülmemiştir (n=876, 48-96 hafta takip). Daha önceki tedavisi başarısız olmuş ancak integras sınıfı almamış hastalarda (SAILING çalışması), araştırmacı tarafından seçilen bir arkaplan rejimi (BR) ile kombinasyon halinde dolutegravir ile tedavi edilen 4/354 hastada integras inhibitörü ikamesi gözlenmiştir (48 hafta takip). Bu dört hastadan ikisinde, 1,93'lük maksimum FC ile birlikte özgün bir R263K integras ikamesi, birinde 0,92'lik maksimum FC ile birlikte polimorfik V151V/I integras ikamesi ve bir hastada daha önceden mevcut integras mutasyonları saptanmış ve integras deneyimi olduğu ya da bulaşma yoluyla integrasa dirençli bir virüs ile enfekte olduğu düşünülmüştür. *In vitro* olarak R263K mutasyonu da seçilmiştir (bkz. Üstteki veriler).

Rilpivirin Faz III çalışmalarında daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan 48. hafta toplu direnç analizinde, rilpivirin kolundaki 62 (toplam 72 içinde) virolojik başarısızlık için başlangıçtaki ve başarısızlık sırasındaki direnç verileri bulunmaktadır. Bu analizde, en az 2 rilpivirin virolojik başarısızlığında gelişen NNRTI direnci ile ilişkili dirençle ilgili mutasyonlar (RAM) şu şekildedir: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ve F227C. Çalışmalarda, başlangıçta V90I ve V189I mutasyonlarının varlığı yanıtı etkilememiştir. Rilpivirin tedavisi sırasında en sık ortaya çıkan E138K substitüsyonu olup, sıklıkla M184I substitüsyonu ile birlikte görülmüştür. 48. hafta analizinde, 62 rilpivirin virolojik başarısızlığından 31'inde eş zamanlı NNRTI ve NRTI RAM'leri bulunurken, bu 31 virolojik başarısızlıktan 17'sinde E138K ve M184I kombinasyonu bulunmuştur. En yaygın mutasyonlar 48. ve 96. hafta analizlerinde aynı olmuştur. 48 hafta analizinden 96 hafta analizine kadar, rilpivirin ve efavirenz kolunda sırasıyla 24 (%3,5) ve 14 (%2,1) ilave virolojik başarısızlık ortaya çıkmıştır.

#### Çapraz direnç

*Merkeze yönelik INI mutant virüsü:* Dolutegravir aktivitesi, INI'ya dirençli merkeze yönelik 60 mutant HIV-1 virüsü (tek substitüsyonlu 28 ve 2 veya daha fazla substitüsyonlu 32) paneline

karşı belirlenmiştir. INI'ya dirençli tekli T66K, I151L ve S153Y substitüsyonları, dolutegravir duyarlılığında 2 kattan daha fazla bir azalma göstermiştir (aralık: referanstan 2,3 kat ila 3,6 kat). T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R veya K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 çoklu substitüsyonların kombinasyonları ve E138/G140/Q148'deki substitüsyonlar, dolutegravir duyarlılığında 2 kattan fazla azalma göstermiştir (aralık: referanstan 2,5 kat ila 21 kat).

*Merkeze yönelik NNRTI mutant virüsü:* En sık bulunan K103N ve Y181C dahil olmak üzere NNRTI direnci ile ilişkili RT pozisyonlarında bir amino asit substitüsyonlu 67 HIV-1 rekombinant laboratuvar suşu panelinde, rilpivirin bu suşların 64'üne (%96) karşı antiviral aktivite ( $FC \leq BCO$ ) göstermiştir. Rilpivirine duyarlılık kaybıyla ilişkili tekli amino asit substitüsyonları: K101P, Y181I ve Y181V idi. K103N substitüsyonu, rilpivirine kendi başına azalmış duyarlılığa neden olmamıştır, ancak K103N ve L100I'nin kombinasyonu, rilpivirine duyarlılığın 7 kat azalmasına neden olmuştur. Mevcut tüm *in vitro* ve *in vivo* veriler dikkate alındığında, aşağıdaki amino asit substitüsyonlarının, başlangıçta mevcut olduğunda rilpivirinin aktivitesini etkilemesi muhtemeldir: K101E, K101P, E138A, E138G, Y131K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I veya M230L.

*Rekombinant klinik izolatlar:* Daha önce raltegravir deneyimi olan hastalardan 705 raltegravir dirençli izolat dolutegravire karşı duyarlılık için analiz edilmiştir. Dolutegravir, 705 klinik izolatın %94'üne karşı  $<10 FC$ 'ye sahip olmuştur.

Rilpivirin, efavirenz ve/veya nevirapine dirençli 4786 HIV-1 rekombinant klinik izolatların %62'sine karşı duyarlılığını ( $FC \leq BCO$ ) korumuştur.

*HIV-1 ile enfekte olmuş daha önce tedavi almamış denekler:* Başlangıçta viral yükü  $\leq 100.000$  kopya/mL olan ve rilpivirine dirençli ( $n=5$ ) virolojik başarısızlıklardan 96. haftada havuzlanmış analizlerde, deneklerin efavirenze ( $n=3$ ), etravirine ( $n=4$ ) ve nevirapine ( $n=1$ ) karşı çapraz direnç görülmüştür.

### Elektrokardiyograma etkileri

Günde bir kez 25 mg önerilen dozda rilpivirinin QTcF aralığındaki etkisi, 60 sağlıklı yetişkinde randomize, plasebo ve aktif (günde bir kez 400 mg moksifloksasin) kontrollü çaprazlama çalışmasında kararlı durumda 24 saat boyunca 13 ölçümle değerlendirilmiştir. Günde bir kez 25 mg önerilen dozdaki rilpivirin, QTc üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki ile ilişkili değildir.

Sağlıklı yetişkinlerde rilpivirinin günde bir kez 75 mg ve günde bir kez 300 mg olan supratherapötik dozları incelendiğinde, başlangıç düzeltmesinden sonra plasebodaki QTcF aralığında maksimum ortalama zamanla uyumlu (%95 üst güven sınırlı) farklar, sırasıyla 10,7 (15,3) ve 23,3 (28,4) ms idi. Günde bir kez 75 mg ve günde bir kez 300 mg rilpivirinin kararlı durum uygulaması, günde bir kez 25 mg önerilen dozda rilpivirin ile gözlemlenen ortalama kararlı durum  $C_{maks}$ 'tan, sırasıyla yaklaşık olarak 2,6 kat ve 6,7 kat daha yüksek bir ortalama  $C_{maks}$  ile sonuçlanmıştır.

Klinik dozu yaklaşık olarak üç kat aşan dozlarda, QTc aralığında dolutegravir ile ilgili herhangi bir etki görülmemiştir.

### Klinik etkililik ve güvenlilik

Bir antiretroviral rejimden (2 NRTI artı bir INI, bir NNRTI veya bir PI içeren) dolutegravir 50 mg ve rilpivirin 25 mg ikili rejimine geçişin etkililiği ve güvenliliği, 148 haftalık, randomize,

açık etiketli, çok merkezli, paralel grup ve 2 özdeş eşdeğerlik çalışmaları olan SWORD-1 (201636) ve SWORD-2 (201637)'de değerlendirildi. Virolojik başarısızlık öyküsü olmayan, herhangi bir antiretrovirden şüphelenilmeyen veya bilinen direnci olmayan ve taramadan en az 6 ay önce stabil bir şekilde baskılanmış (HIV-1 RNA<50 kopya/mL) olan birinci veya ikinci antiretroviral rejimlerini alan denekler kaydedildi. Denekler, CAR'larına devam etmek veya günde bir kez uygulanan iki ajanlı bir rejim olan dolutegravir artı rilpivirine geçmek üzere 1:1 oranında randomize edildi. SWORD çalışmaları için birincil etkililiğin sonlanım noktası, 48. haftada plazma HIV-1 RNA'sı <50 kopya/mL olan deneklerin oranıydı (ITT-E popülasyonu için anlık görüntü algoritması).

Başlangıçta, karma analizde; deneklerin medyan yaşı 43 (%28'i 50 yaş veya üzeri, %3'ü 65 yaş veya üzeri), %22'si kadın, %20'si beyaz olmayan ırk, %77'si CDC Sınıf A idi; bu özellikler tedavi kolları arasında benzerdi. Medyan CD+ hücre sayısı yaklaşık 600 hücre/mm<sup>3</sup> olurken %11'i 350 hücre/mm<sup>3</sup>'ten daha az CD4+ hücre sayısına sahip olmuştur. Karma analizde, deneklerin %54'ü, %26'sı ve %20'si randomizasyondan önce başlangıç üçüncü tedavi ajan sınıfı olarak bir NNRTI, PI veya INI (sırasıyla) alıyordu.

Havuzlanmış birincil analiz, Anlık Görüntü (Snapshot) algoritması temelinde 48. haftada <50 kopya/mL plazma HIV-1 RNA olan birincil sonlanım noktasına her iki kolda da deneklerin %95'i ulaşarak dolutegravir plus rilpivirinin CAR'a eşdeğer olduğunu göstermiştir (Tablo 3).

Havuzlanmış SWORD-1 ve SWORD-2 çalışmaları için birincil sonlanım noktası ve diğer sonuçlar (temel başlangıç değişkenlere göre sonuçlar dahil) Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3: Randomize Tedavinin 48. Haftadaki Virolojik Sonuçları (Anlık görüntü algoritması)**

	SWORD-1 ve SWORD-2 Havuzlanmış Verileri***	
	DTG + RPV N=513 n(%)	CAR N=511 n(%)
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopya/mL</b>	486 %95	485 %95
<b>Tedavi Farkı*</b>	-0,2 (-3,0, 2,5)	
<b>Virolojik yanıtız**</b>	3 (<%1)	6 (%1)
<u>Nedenleri</u>		
Penceredeki veriler <50 kopya/mL değil	0	2 (<%1)
Etkililik yetersizliği nedeniyle kesilmesi	2 (<%1)	2 (<%1)
<50 kopya/mL olmasa da, diğer nedenlerle kesilmesi	1 (<%1)	1 (<%1)
ART'de değişiklik	0	1 (<%1)
<b>48. hafta penceresinde virolojik veri yok</b>	24 (%5)	20 (%4)
<u>Nedenleri</u>		
Advers olay veya ölüm nedeniyle çalışmanın/çalışma ajanının bırakılması	17 (%3)	3 (<%1)
Diğer nedenlerle çalışmanın/çalışma ajanının bırakılması	7 (%1)	16 (%3)
Pencere sırasında ancak çalışmadayken eksik veriler	0	1 (<%1)
<b>Başlangıç ortak değişkenlere göre HIV-1 RNA &lt;50 kopya/mL</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Başlangıç CD4+ (hücre/ mm<sup>3</sup>) &lt;350</b>	51 / 58 (%88)	46 / 52 (%88)

≥350	435 / 455 (%96)	439 / 459 (%96)
<b>Başlangıç Üçüncü Tedavi Aşamı Sınıfı</b>		
INI	99 / 105 (%94)	92 / 97 (%95)
NNRTI	263 / 275 (%96)	265 / 278 (%95)
PI	124 / 133 (%93)	128 / 136 (%94)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	375 / 393 (%95)	387 / 403 (%96)
Kadın	111 / 120 (%93)	99 / 108 (%91)
<b>İrk</b>		
Beyaz	395 / 421 (%94)	380 / 400 (%95)
Afrika kökenli Amerikalı/Afrika Kalıtımı/Diğer	91/92 (%99)	105 / 111 (%95)
<b>Yaş (yıl)</b>		
<50	350 / 366 (%96)	348 / 369 (%94)
≥50	136 / 147 (%93)	137 / 142 (%96)
<p>* Başlangıç tabakalaşma faktörleri için düzeltilmiş ve %8 bir eşdeğerlik marjı kullanılarak değerlendirilmiştir.</p> <p>** Dolutegravir artı rilpivirin CAR'a eşdeğerliği, virolojik yanıt vermeyenler olarak sınıflandırılan deneklerin oranında, %4 bir eşdeğerlik marjı kullanılarak gösterilmiştir. Düzeltilmiş fark (%95 GA) -0,6 (-1,7, 0,6).</p> <p>*** Havuzlanmış analizin sonuçları, DTG + RPV için 48. Haftada &lt;50 kopya / mL plazma HIV-1 RNA birincil sonlanım noktasını karşılayan oranlardaki farklılıkların (Anlık Görüntü algoritmasına göre) ayrı ayrı çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olmakla birlikte CAR ile karşılaştırıldığında -%10'luk bir eşdeğerlik marjı kullanılarak SWORD-1 çalışması için -0,6 (%95 GA: -4,3; 3,0) ve SWORD-2 çalışması için 0,2 (%95 GA: -3,9; 4,2) olarak gösterilmiştir.</p> <p>N = Her bir tedavi kolundaki deneklerin sayısı</p> <p>CAR= Mevcut antiretroviral rejim; DTG+RPV = dolutegravir artı rilpivirin;</p> <p>INI = İntegraz inhibitörü; NNRTI = Non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörü; PI = Proteaz İnhibitörü</p>		

Havuzlanmış SWORD-1 ve SWORD-2 çalışmalarında 148. Haftada, çalışmanın başlangıcında dolutegravir artı rilpivirin alan hastaların % 84'ünde Anlık Görüntü algoritmasına göre <50 kopya/mL plazma HIV-1 RNA'ya sahipti. Çalışmanın başlangıcında dolutegravir artı rilpivirin alan hastalarda 100. haftada (benzer maruziyet süresi) gözlemlenen yanıt oranı (% 89) ile karşılaştırıldığında, başlangıçta mevcut antiretroviral rejimlerine devam eden ve 52. Haftada dolutegravir artı rilpivirin rejimine geçen hastaların %90'ı 148. haftada Anlık Görüntü algoritmasına göre <50 kopya/mL plazma HIV-1 RNA'ya sahipti.

#### *Kemik üzerindeki etkiler*

Bir DEXA alt çalışmasında; TDF içeren bir antiretroviral rejimle tedaviye devam edenlerle (%0,05 toplam kalça ve %0,15 lomber omurga) karşılaştırıldığında, dolutegravir artı rilpivirine geçiş yapan deneklerde (%1,34 toplam kalça ve %1,46 lomber omurga) başlangıçtan 48. haftaya kadar ortalama kemik mineral yoğunluğu (BMD) artmıştır. Kırık oranı üzerinde herhangi bir yararlı etki araştırılmamıştır.

#### Gebelik

Gebelikte dolutegravir ve rilpivirin kombinasyonunun kullanımına ilişkin etkililik ve güvenlilik çalışmaları bulunmamaktadır. Arkaplan rejimi ile kombinasyon halinde rilpivirin, 19 gebe

kadının ikinci ve üçüncü trimesterleri ve doğum sonrasında yapılan bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Farmakokinetik veriler, bir antiretroviral rejimin bir parçası olarak rilpivirine toplam maruziyetin (EAA) doğum sonrası (6-12 hafta) ile karşılaştırıldığında gebelikte yaklaşık %30 daha düşük olduğunu göstermektedir. Deneme süresi boyunca virolojik cevap korunmuştur. Çalışmayı tamamlayan 12 hastanın 10'u çalışma sonunda baskılanmış; viral yükte artmanın gözlemlendiği 2 hasta, 1 gönüllüdeki şüpheli suboptimal bağlılık nedeniyle doğum sonrasında da izlenmiştir. Çalışmayı tamamlayan annelerden doğan 10 bebeğin hiçbirinde anneden çocuğa bulaşma meydana gelmemiştir. HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde, rilpivirinin bilinen güvenlilik profili ile karşılaştırıldığında hiçbir yeni güvenlilik bulgusu bulunmamıştır.

Bir arka plan rejimi ile birlikte günde bir kez dolutegravir 50 mg alan az sayıda kadından elde edilen sınırlı verilerde, dolutegravire toplam maruz kalma (EAA), doğum sonrası (6-12 hafta) ile karşılaştırıldığında gebeliğin 2. trimesterinde %37 daha düşük ve gebeliğin 3. trimesterinde %29 daha düşük olmuştur. Çalışmayı tamamlayan 29 denekten, 27'si çalışmanın sonunda baskılanmıştır. Anneden bebeğe bulaşma tespit edilmemiştir. 24 bebeğin enfekte olmadığı doğrulanırken, eksik test nedeniyle 5'i belirsizdir (bkz. Bölüm 5.2).

### Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, HIV enfeksiyonu tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde JULUCA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

JULUCA, yemekle birlikte uygulanan bir dolutegravir 50 mg tablet ve bir rilpivirine 25 mg tablete biyoeşdeğerdir.

Dolutegravir farmakokinetiği, sağlıklı ve HIV ile enfekte olmuş denekler arasında benzerdir. Dolutegravirin PK değişkenliği düşük ila orta düzeydedir. Sağlıklı deneklerde Faz I çalışmalarda, çalışmalar boyunca EAA ve  $C_{maks}$  için denekler arası % CVb ~%20 ila %40 ve  $C_{\tau}$  %30 ila %65 arasında değişmiştir. Dolutegravirin denekler arası PK değişkenliği HIV ile enfekte olmuş deneklerde sağlıklı deneklere göre daha yüksekti. Denekler içi değişkenlik (%CVw) denekler arası değişkenlikten daha düşüktür.

Rilpivirinin farmakokinetik özellikleri yetişkin sağlıklı deneklerde ve HIV-1 ile enfekte olmuş antiretroviral daha önce tedavi almamış yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. Rilpivirine sistemik maruziyet, HIV-1 ile enfekte olmuş hastalarda sağlıklı deneklerden daha düşüktü.

### Emilim :

Dolutegravir, oral uygulamayı takiben, tablet formülasyonu için dozdan 2 ila 3 saat sonra medyan  $T_{maks}$  ile hızlı bir şekilde emilir. Oral uygulamayı takiben, rilpivirinin maksimum plazma konsantrasyonu genellikle 4-5 saat içinde elde edilir.

Rilpivirinin optimal emilimini elde etmek için JULUCA yemekle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). JULUCA yemekle birlikte alındığında hem dolutegravir hem de rilpivirinin emilimi artırılmıştır. Orta ve yüksek yağlı yemekler dolutegravir  $EAA_{(0-\infty)}$ 'yı yaklaşık %87 ve  $C_{maks}$ 'ı yaklaşık % 75 kadar arttırdı. Rilpivirin  $EAA_{(0-\infty)}$ , açlık koşullarına kıyasla orta ve yüksek yağlı yemekler ile sırasıyla %57 ve %72 kadar ve  $C_{maks}$  % 89 ve % 117 artmıştır. Açlık

koşullarında veya sadece protein bakımından zengin bir beslenme içeceği ile JULUCA alınması, JULUCA'nın potansiyel olarak terapötik etkisini azaltabilen rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir.

Dolutegravir veya rilpivirinin mutlak biyoyararlanımı henüz belirlenmemiştir.

#### Dağılım:

Dolutegravir, *in vitro* verilere dayanarak insan plazma proteinlerine yüksek oranda (>%99) bağlanır. Görünür dağılım hacmi, popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak HIV ile enfekte olmuş hastalarda 17 L ila 20 L arasındadır.

Dolutegravirin plazma proteinlerine bağlanması, dolutegravir konsantrasyonundan bağımsızdır. Toplam kan ve plazma ilaca bağlı radyoaktivite konsantrasyon oranları ortalama 0,441 ila 0,535 arasındaydı, bu da radyoaktivitenin kan hücreli bileşenleri ile minimum ilişkisini göstermiştir. Dolutegravirin plazmadaki serbest kısmı, orta derecede karaciğer yetmezliği olan deneklerde görüldüğü gibi düşük serum albümin seviyelerinde (<35 g/L) artar.

Dolutegravir, beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunur. Stabil bir dolutegravir artı abakavir/lamivudin rejimindeki daha önce tedavi almamış 13 denekte, CSF'deki dolutegravir konsantrasyonu ortalama 18 ng/mL (serbest plazma konsantrasyonu ile karşılaştırılabilir ve IC<sub>50</sub>'nin üzerinde) olmuştur.

Dolutegravir, kadın ve erkek genital sistemine geçmektedir. Servikovajinal sıvıda, servikal dokuda ve vajinal dokuda EAA, kararlı durumda plazmada karşılık gelenlerin %6-10'udur. Semende EAA, kararlı durumda plazmada karşılık gelenlerin rektal dokusunda %7 ve %17 idi.

Rilpivirin, *in vitro* plazma proteinlerine yaklaşık olarak %99,7 oranında, özellikle de albümine bağlıdır. Rilpivirinin plazma dışındaki bölümlere (örneğin, beyin omurilik sıvısı, genital sistem salgıları) dağılımı insanlarda değerlendirilmemiştir.

#### Biyotransformasyon:

Dolutegravir, birincil olarak glukuronidasyon yoluyla; UGT1A1 ile minör CYP3A bileşeni ile metabolize edilir. Dolutegravir, plazmada dolaşan predominant bileşiktir; değişmemiş etkin maddenin renal eliminasyonu düşüktür (dozun <%1'i). Toplam oral dozun %53'ü dışkıda değişmeden atılır. Bunun tamamının veya bir kısmının, emilmeyen etkin maddeye veya glukuronidat konjugatının biliyer atılımına bağlı olup olmadığı bilinmemektedir, ki bu bağırsak lümeninde ana bileşiği oluşturmak üzere daha fazla bozunabilir. Toplam oral dozun %32'si, dolutegravirin glukuronidi (toplam dozun %18,9'u), N-dealkilasyon metaboliti (toplam dozun %3,6'sı) ve benzilik karbonda oksidasyon ile oluşturulan bir metabolit (toplam dozun %3'ü) ile temsil edilmiş olarak idrarla atılır.

*In vitro* deneyler, rilpivirinin öncelikle CYP3A sisteminin aracılık ettiği oksidatif metabolizmaya maruz kaldığını göstermektedir.

#### İlaç etkileşimleri:

*In vitro* dolutegravir, sitokrom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, üridin difosfat glukuronosil transferaz (UGT)1A1 veya UGT2B7 enzimlerine veya taşıyıcılar Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 veya MRP4 yönelik doğrudan veya zayıf inhibisyon (IC<sub>50</sub>>50 µM) göstermemiştir. *In*

*vitro* dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklememiştir. Bu verilere dayanarak, dolutegravirin majör enzimlerin veya taşıyıcıların substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

*In vitro* dolutegravir, insan OATP 1B1, OATP 1B3 veya OCT 1'in bir substratı değildir.

#### Eliminasyon:

Dolutegravir, ~ 14 saatlik bir terminal eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir. Belirgin oral klirens (CL/F), bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanan HIV ile enfekte olmuş hastalarda yaklaşık 1L/saattir.

Rilpivirin terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 45 saattir. Tek doz <sup>14</sup>C-rilpivirin oral olarak uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin dışkı ve idrarda sırasıyla ortalama olarak %85'i ve %6,1'i elde edilebilir. Dışkıda, uygulanan dozun ortalama olarak %25'ini değişmeyen rilpivirin oluşturmuştur. İdrarda yalnızca eser miktarda değişmeyen rilpivirin (dozun < %1'i) tespit edilmiştir.

#### **Özel hasta popülasyonları**

##### Pediyatrik popülasyon:

JULUCA ile birlikte dolutegravir ve rilpivirin tekli doz kombinasyonları pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır. Yeterli veri bulunmaması nedeniyle pediyatrik hastalarda dozlama önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 4.2)

Daha önce antiretroviral tedavisi uygulanmış HIV-1 ile enfekte 10 ergende (12 ile <18 yaş arası ve ≥40 kg ağırlığında) dolutegravir farmakokinetiği, günde bir kere 50 mg dolutegravir oral dozajının pediyatrik gönüllülerde oral olarak günde bir kere 50 mg dolutegravir almış yetişkinlerde gözlenene benzer bir dolutegravir maruziyetine yol açtığını göstermiştir. Farmakokinetik, 6-12 yaşlarındaki 11 çocukta değerlendirilmiştir ve beden ağırlığı en az 20 kg olan hastalarda günde bir kez 25 mg ve beden ağırlığı en az 30 kg olan hastalarda günde bir kez 35 mg'ın erişkinlerdeki ile karşılaştırılabilir nitelikte bir dolutegravir maruziyeti sağladığını göstermiştir.

Günde bir kez 25 mg rilpivirin alan 36 antiretroviral tedavi almamış HIV-1 ile enfekte adolesan denekte (12 ila <18 yaş) rilpivirin farmakokinetiği, günde bir kez 25 mg rilpivirin alan tedavi almamış HIV-1 ile enfekte yetişkinlerdekiyle karşılaştırılabilir düzeydedir. C213 çalışmasında (33-93 kg) pediyatrik gönüllülerde rilpivirin farmakokinetiğinin, yetişkinlerde olduğu gibi vücut ağırlığından bağımsız olduğu görülmüştür.

##### Geriyatrik popülasyon:

HIV-1 ile enfekte olmuş yetişkinlerdeki veriler kullanılarak yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, yaşın dolutegravir veya rilpivirin maruziyetleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. > 65 yaş deneklerde farmakokinetik veriler sınırlıdır.

##### Böbrek yetmezliği:

Değişmemiş etkin maddenin renal klirensi, dolutegravir için küçük bir eliminasyon yoludur. Şiddetli böbrek yetmezliği (CL<sub>cr</sub> <30 mL/dak) olan hastalara dolutegravirin bir farmakokinetik çalışması yapılmıştır ve sağlıklı kontroller eşleştirilmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dolutegravir maruziyeti yaklaşık %40 oranında azalmıştır. Azalma ile ilgili

mekanizma bilinmemektedir. Rilpivirinin farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Rilpivirinin renal eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir. Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, JULUCA dikkatli kullanılmalıdır, çünkü rilpivirin plazma konsantrasyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu ile ikincil olarak ilaç emiliminin, dağılımının ve/veya metabolizmasının değişmesine bağlı olarak artabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, JULUCA'nın güçlü bir CYP3A inhibitörü ile kombinasyonu, yalnızca fayda riskten ağır basarsa kullanılmalıdır. JULUCA, diyaliz hastalarında çalışılmamıştır. Dolutegravir ve rilpivirin, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlı olduklarından dolayı bunların hemodiyaliz veya periton diyalizi yoluyla anlamlı olarak uzaklaştırılması muhtemel değildir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Karaciğer yetmezliği:

Dolutegravir ve rilpivirinin her ikisi de öncelikle karaciğer tarafından metabolize ve elimine edilir. Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru B) olan 8 hastaya ve 8 eşleştirilmiş sağlıklı yetişkin kontrole tek bir doz 50 mg dolutegravir uygulanmıştır. Plazmadaki toplam dolutegravir konsantrasyonu benzer iken, sağlıklı kontrollere kıyasla orta dereceli hepatik yetmezliği olan deneklerde dolutegravire serbest maruziyette 1,5 ila 2 kat artış gözlemlenmiştir.

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru A) olan 8 hasta ile eşleştirilmiş 8 kontrolü ve orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru B) olan 8 hasta ile eşleştirilmiş 8 kontrolü karşılaştıran bir rilpivirin çalışmasında rilpivirinin çoklu doz maruziyeti, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda %47 ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda %5 daha yüksekti. Bununla birlikte, farmakolojik olarak aktif, serbest, rilpivirin maruziyetinin orta dereceli karaciğer yetmezliğinde anlamlı olarak arttığı göz ardı edilememektedir.

Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği (ChildPugh skoru A veya B) olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh skoru C) JULUCA'nın farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır, bu nedenle JULUCA bu hastalarda önerilmemektedir.

#### Cinsiyet:

Bireysel bileşenlerle yapılan çalışmalardan elde edilen popülasyon farmakokinetik analizleri, cinsiyetin dolutegravir veya rilpivirinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

#### İrk:

İrk nedeniyle dolutegravir veya rilpivirinin klinik açıdan önemli farmakokinetik farklılıkları tanımlanmamıştır.

#### Hepatit B veya C ile Eşzamanlı Enfeksiyon:

Popülasyon farmakokinetik analizi, eşzamanlı hepatit C virüsü enfeksiyonunun, dolutegravire veya rilpivirine maruziyette klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Eşzamanlı Hepatit B enfeksiyonu olan denekler JULUCA ile yapılan çalışmalardan çıkarılmıştır.

#### Gebelik ve doğum sonrası

Gebelikte, dolutegravir ve rilpivirin kombinasyonu için herhangi bir farmakokinetik veri mevcut değildir. IMPAACT P1026 çalışmasında yer alan gebeliğin 2. trimesterinde günde bir



kez 50 mg dolutegravir alan az sayıda kadından elde edilen sınırlı verilerde, toplam dolutegravir  $C_{maks}$ ,  $EAA_{24sa}$  ve  $C_{24sa}$  değerleri için ortalama bireysel değerler doğum sonrası ile karşılaştırıldığında sırasıyla %26, %37 ve %51 daha düşüktür; gebeliğin 3. trimesterinde  $C_{max}$ ,  $EAA_{24sa}$  ve  $C_{min}$  değerleri doğum sonrası ile karşılaştırıldığında sırasıyla %25, %29 ve %34 daha düşüktür (bkz. Bölüm 4.6).

Gebeliğin 2. trimesterinde günde bir kez 25 mg rilpivirin alan kadınlarda, toplam rilpivirin  $C_{max}$ ,  $EAA_{24sa}$  ve  $C_{min}$  değerleri için ortalama bireysel değerler doğum sonrası ile karşılaştırıldığında sırasıyla %21, %29 ve %35 daha düşüktür; gebeliğin 3. trimesterinde  $C_{max}$ ,  $EAA_{24sa}$  ve  $C_{min}$  değerleri doğum sonrası ile karşılaştırıldığında sırasıyla %20, %31 ve %42 daha düşüktür (bkz. Bölüm 4.6).

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dolutegravir ve rilpivirine ilişkin klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Uzun süreli hayvan çalışmalarında dolutegravir karsinojenik değilken, rilpivirin farelerde türe özgü olabilecek hepatoselüler neoplazmlarda artışa neden olmuştur.

#### Üreme toksikolojisi çalışmaları

Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında dolutegravirin plasentayı geçtiği gösterilmiştir.

Dolutegravir, 50 mg insan klinik maruziyetindeki EAA maruziyetinden 33 kat daha yüksek maruziyetlerde sıçanlarda erkek veya dişi doğurganlığını etkilememiştir.

Dolutegravirin gebe sıçanlara, gebelikte oral olarak uygulanması, maternal toksisite, gelişimsel toksisite veya teratojeniteye (EAA'ya göre 50 mg insan klinik maruziyetinin 38 katı) neden olmamıştır.

Dolutegravirin gebe tavşanlara oral olarak uygulanması, gelişimsel toksisite veya teratojeniteye (EAA'ya göre 50 mg insan klinik maruziyetinin 0,56 katı) neden olmamıştır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda rilpivirin çalışmaları, günde bir kez 25 mg önerilen dozda insanlardaki maruziyetten sırasıyla 15 ve 70 kat daha yüksek maruziyetlerde teratojenite ve ilgili embriyonik veya fetal toksisite veya üreme fonksiyonu üzerine bir etkisi olduğuna dair kanıt göstermemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

#### Tablet çekirdeği

D-mannitol (E421)

Magnezyum stearat

Mikrokristalin selüloz

Povidon K29/32

Sodyum nişasta glikolat

Sodyum stearil fumarat

Laktoz monohidrat (sığır sütü)

Kroskarmelloz sodyum

Povidon K30

Polisorbat 20  
Silislenmiş mikrokristalin selüloz

Tablet kaplama

Polivinil Alkol - Parça Hidrolize  
Titanyum dioksit (E171)  
Makrogol/PEG  
Talk  
Demir oksit sarısı (E172)  
Demir oksit kırmızısı (E172)

**6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

**6.3 Raf ömrü**

24 ay.

**6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. Şişeyi sıkıca kapalı tutunuz. Desikantı (nem çekici madde) çıkarmayınız.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çocuk emniyetli polipropilen kapakla kapatılmış, polietilen yüzü indüksiyon ısı yalıtım kaplamalı beyaz HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişe. Her bir şişe 30 film kaplı tablet ve bir desikant içerir.

90 film kaplı tablet içeren çoklu kutular (30'lu 3 kutu). 30 film kaplı tablet bulunan her bir kutu bir desikant içerir.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

**6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza,  
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul  
Tel: 0 212 339 44 00  
Faks: 0 212 339 45 00

**8. RUHSAT NUMARASI**

2022/343

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**