

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Juluca 50 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

52 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszínű, ovális, mindkét oldalán domború, kb. 14 × 7 mm méretű tablettá, egyik oldalán „SV J3T” mélynyomású jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Juluca komplett terápiás rendként javallott olyan virológiailag szuppresszált (HIV-1 RNS <50 kópia/ml) felnőttek 1-es típusú humán immunhiány vírus (HIV-1) fertőzésének kezelésére, akiknél legalább hat hónapja stabil antiretrovirális kezelési rendet alkalmaznak virológiai kudarc nélkül, és egyik antiretrovirális hatóanyag esetében sem ismert vagy feltételezhető non-nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal vagy integrázgátlókkal szembeni rezisztencia (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A dolutegravir/rilpivirint HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell rendelnie.

Adagolás

A Juluca ajánlott adagja naponta egyszer egy tablettá *per os*. A tablettát étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Arra az esetre, ha az egyik hatóanyag adagolásának leállítása vagy adagjának módosítása szükséges, a dolutegravirt vagy rilpivirint külön-külön tartalmazó készítmények állnak rendelkezésre (lásd 4.5 pont). Ezekben az esetekben az orvosnak át kell tanulmányoznia ezen gyógyszerek Alkalmazási előírását.

Kihagyott adagok

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a Juluca egy adagját, akkor be kell vennie étkezés közben, amilyen hamar lehetséges, feltéve, hogy a következő adag bevétele nem 12 órán belül esedékes. Ha a következő adag 12 órán belül esedékes, a betegnek nem kell bevennie a kihagyott adagot, és egyszerűen csak folytatnia kell a szokásos adagolási rendet.

Ha a beteg a dolutegravir/rilpivirin bevitelét követő 4 órán belül hányt, egy másik dolutegravir/rilpivirin tablettát kell bevennie étkezés közben. Ha a beteg a dolutegravir/rilpivirin bevitelét követő 4 óránál később hány, nem kell egy újabb adagot bevennie, amíg a soron következő előírt adag ideje el nem érkezik.

Idősek

A Juluca 65 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs bizonyíték arra, hogy az idős betegek más adagot igényelnének, mint a fiatalabb felnőttek (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a dolutegravir/rilpivirint óvatosan kell alkalmazni, mivel a vesekárosodás következményeként a rilpivirin plazmakoncentrációja megemelkedhet (lásd 4.5 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre adatok dialízis-kezelésben részesülő betegekről, azonban a hemodialízis vagy a peritoneális dialízis valószínűleg nem módosítja a dolutegravir-, vagy a rilpivirin-expozíciót (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A vagy B érték) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dolutegravir/rilpivirint óvatosan kell alkalmazni. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C érték) szenvedő betegekről, ezért ennél a betegcsoportnál a dolutegravir/rilpivirin alkalmazása nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Juluca biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Juluca-t szájon át, naponta egyszer, **étkezés közben** kell bevenni (lásd 5.2 pont). A filmtablettát egyben ajánlott lenyelni vízzel, szétrágás vagy összetörés nélkül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Egyidejű alkalmazás a következő gyógyszerekkel:

- fampridin (amely dalfampridin néven is ismert),
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin,
- rifampicin, rifapentin,
- protonpumpa-gátlók, mint az omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol,
- szisztémásan adott dexametazon, kivéve az egydózisos kezeléseket,
- orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók

A dolutegravirral kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat jelentettek bőrkiütéssel, szisztémás tünetekkel és néha szervi diszfunkcióval, beleértve a súlyos májreakciókat. A dolutegravir/rilpivirin adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül súlyos bőrkiütés vagy az emelkedett májenzimszintekkel kísért bőrkiütés, láz, általános rossz közérzet, fáradtság, izom- és ízületi fájdalmak, bőrhólyagosodás, szájüregi elváltozások, conjunctivitis, arcoedemá, eosiniphilia,

angiooedema). A klinikai állapotot, beleértve a máj aminosztransferáz- és a bilirubin-szinteket, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően a dolutegravir/rilpivirin szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes allergiás reakciókhoz vezethet.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipidek és a testtömeg esetén egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Szív- és érrendszer

A terápiás dózist meghaladó dózisban alkalmazott rilpivirint (naponta egyszer 75 mg és 300 mg) összefüggésbe hozták az elektrokardiogram (EKG) QTc-szakaszának megnyúlásával (lásd 4.5 és 5.1 pont). A rilpivirint a naponta egyszer 25 mg-os ajánlott dózissal nem hozták összefüggésbe a QTc-re gyakorolt klinikailag releváns hatással. A dolutegravir/rilpivirin fokozott óvatossággal alkalmazandó együtt a *torsade de pointes* ismert kockázatával rendelkező gyógyszerekkel.

Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a dolutegravir/rilpivirin nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak oportunist fertőzések, valamint a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket az ilyen szövődményes HIV-betegségek kezelésében jártas orvosok gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Osteonecrosis

Bár az etiológiáját multifaktoriálisnak tekintik (beleértve a kortikoszteroidok használatát, a biszfoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a nagyobb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket jelentettek előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél és/vagy hosszú időtartamú CART-expozíció esetén. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgási nehézséget észlelnek.

Hepatitis B vagy C fertőzésben szenvedő betegek

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a hepatitis B társfertőzésben szenvedőkről. Az orvosoknak ajánlott figyelembe venniük a hepatitis B társfertőzéssel rendelkező HIV fertőzött betegek kezelésére vonatkozó terápiás ajánlásokat. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre hepatitis C társfertőzésben szenvedő betegekről. A májműködés biokémiai paramétereinek (1-es fokozatú) emelkedését magasabb előfordulási gyakorisággal figyelték meg dolutegravirrel és rilpivirinnel kezelt, hepatitis C társfertőzésben szenvedőknél, mint a társfertőzéssel nem rendelkezőknél. A májfunkció rendszeres megfigyelése ajánlott a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A dolutegravir/rilpivirin nem alkalmazható más antiretrovirális szerrel együtt a HIV fertőzés kezelésére (lásd 4.5 pont).

A Juluca nem szedhető dolutegravirt vagy rilpivirint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel, kivéve a rifabutinnal történő együttes alkalmazást (lásd 4.5 pont).

H₂-receptor gátlók

A dolutegravir/rilpivirin nem adható egyidejűleg H₂-receptor gátlókkal. Ezeket a gyógyszereket 12 órával a dolutegravir/rilpivirin bevétele előtt, vagy 4 órával az után javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

Savlekötők

A dolutegravir/rilpivirin nem adható egyidejűleg savlekötőkkel. Ezeket a gyógyszereket 6 órával a dolutegravir/rilpivirin bevétele előtt, vagy 4 órával az után javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

Étrend-kiegészítők és multivitaminok

A dolutegravir/rilpivirint és a vas- és kalciumpótló, illetve multivitamin-készítményeket egyidejűleg ajánlott bevenni, étkezés közben. Ha a vas- és kalciumpótló illetve multivitamin-készítményeket nem lehetséges dolutegravir/rilpivirinnel egyidejűleg bevenni, akkor ezeket az étrend-kiegészítőket 6 órával az előtt, vagy 4 órával az után javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

Metformin

A dolutegravir növeli a metformin koncentrációját. A dolutegravir/rilpivirin és a metformin egyidejű alkalmazásának megkezdésekor és befejezésekor a glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelni kell a metformin adagjának módosítását (lásd 4.5 pont). A metformin a vesén át ürül, így a dolutegravir/rilpivirinnel való egyidejű alkalmazás esetén fontos a vesefunkció rendszeres ellenőrzése. Ez a kombináció fokozhatja a tejsavas acidosis kockázatát közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (3a stádiumú, 45–59 ml/perc kreatinin-clearance [CrCl]) betegeknél, így óvatosság ajánlott. Nyomatékosan javasolt mérlegelni a metformin adagjának csökkentését.

Immunrekonstitúciós szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladáshoz vezethet, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia (amely gyakran PCP néven kerül említésre). Minden gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunrekonstitúció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Segédanyagok

A Juluca laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Juluca komplett terápia a HIV-1 fertőzés kezelésére, és nem alkalmazható együtt más antiretrovirális gyógyszerekkel a HIV kezelésére. Ezért nem kerülnek ismertetésre az egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kapcsolatos gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások. A Juluca dolutegravirt és rilpivirint tartalmaz, így az ezen hatóanyagokkal kapcsolatos bármilyen kölcsönhatás releváns a Juluca-ra nézve. Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Más gyógyszerek hatása a dolutegravir és a rilpivirin farmakokinetikájára

A dolutegravir főként az uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz (UGT)1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, UGT1A9, citokróm P450 (CYP)3A4, P-glikoprotein (Pgp) és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja is; ezért azok a gyógyszerek, amelyek ezen enzimeket indukálják, csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és a dolutegravir terápiás hatását (lásd 1. táblázat). A dolutegravir/rilpivirin és az ezeket az enzimeket gátló egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása növelheti a dolutegravir plazmakoncentrációját (lásd 1. táblázat).

A dolutegravir abszorpcióját egyes savlekötő gyógyszerek csökkentik (lásd 1. táblázat).

A rilpivirint elsősorban a CYP3A enzim metabolizálja. A CYP3A enzimet indukáló vagy gátló gyógyszerek befolyásolhatják a rilpivirin clearance értékét (lásd 5.2 pont). A dolutegravir/rilpivirin egyidejű alkalmazása CYP3A induktor hatású gyógyszerekkel a rilpivirin alacsonyabb plazmaszintjét eredményezheti, amely csökkentheti a dolutegravir/rilpivirin terápiás hatását (lásd 1. táblázat). A dolutegravir/rilpivirin egyidejű alkalmazása CYP3A enzimgátló gyógyszerekkel emelkedett rilpivirin plazmakoncentrációhoz vezethet (lásd 1. táblázat). Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a dolutegravir/rilpivirin erős CYP3A gátlóval együtt csak akkor alkalmazható, ha ennek előnyei felülműlják a kockázatokat (lásd 4.2 pont).

A dolutegravir/rilpivirin egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek növelik a gyomor pH értékét, csökkent rilpivirin plazmakoncentrációkhoz vezethetnek, amely esetleg csökkentheti a dolutegravir/rilpivirin terápiás hatását.

A dolutegravir és rilpivirin hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Az *in vivo* és/vagy *in vitro* adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek valamelyik jelentősebb enzim vagy transzporter (mint például a CYP3A4, a CYP2C9 és a Pgp) szubsztrátjai (további információért lásd az 5.2 pontot).

In vitro a dolutegravir gátolja a renális szerves kation transzporter 2-t (OCT2), és a multidrug és toxin extrúziós transzporter 1-et (MATE-1). *In vivo* a kreatinin-clearance 10–14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE-1-transzport függő) csökkenését figyelték meg betegeknél. *In vivo* a dolutegravir növelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től és/vagy a MATE-1-től (pl. fampridin [dalfampridin néven is ismert], metformin) (lásd 1. táblázat és 4.3, 4.4 pont).

A dolutegravir *in vitro* gátolta a vese felvevő-transzportereket és az OAT1 és OAT3 szerves anion transzportereket. Az OAT-szubsztrát tenofovir *in vivo* farmakokinetikájára gyakorolt hatás hiánya alapján nem valószínű az OAT1 *in vivo* gátlása. Az OAT3 gátlását nem tanulmányozták *in vivo*. A dolutegravir megnövelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása az OAT3-tól függ.

A naponta 25 mg rilpivirinnek nem valószínű, hogy klinikailag releváns hatása lenne a CYP enzimek által metabolizált gyógyszerek expozíciójára.

A rilpivirin *in vitro* gátolja a Pgp-t ($IC_{50} = 9,2$ mikroM). Egy klinikai vizsgálatban a rilpivirin nem befolyásolta jelentősen a digoxin farmakokinetikáját. Azonban nem lehet teljesen kizárni azt, hogy a rilpivirin növelheti más, a Pgp által transzportált olyan gyógyszerek expozícióját, amelyek érzékenyebbek az intesztinális Pgp gátlásra, mint pl. a dabigatrán-etexilát.

A rilpivirin *in vitro* a MATE-2K transzporter gátlója ($IC_{50} < 2,7$ nM). E megfigyelés klinikai vonatkozásai jelenleg nem ismeretesek.

Kölcsönhatás táblázat

A dolutegravir, rilpivirin és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek egyes kiemelt, megállapított és elméleti kölcsönhatásai az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „ C_{max} ”, a minimális megfigyelt plazmakoncentrációé „ C_{min} ”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „ C_t ”).

1. táblázat: Gyógyszer-kölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Antivirális gyógyszerek		
Tenofovir-dizoproxil/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Dózismódosítás nem szükséges.
Tenofovir-dizoproxil/ rilpivirin ^{1,2}	Tenofovir ↔ Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Tenofovir-alafenamid/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Tenofovir-alafenamid/ rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔	
Lamivudin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Lamivudin/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nem vizsgálták)	
Entekavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták.)	Dózismódosítás nem szükséges.
Entekavir/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nem vizsgálták)	
Daklatazvir/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Dózismódosítás nem szükséges.
Daklatazvir/ rilpivirin	Daklatazvir ↔ Rilpivirin ↔	

Szimeprevir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Szimeprevir/ rilpivirine	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Szimeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
Szofoszbuvir / dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Szofoszbuvir / rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Szofoszbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% Szofoszbuvir metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	
Ledipasvir/ szofoszbuvir/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Ledipasvir/ szofoszbuvir/ rilpivirine	Rilpivirin ↔ AUC ↓ 5% C _{min} ↓ 7% C _{max} ↓ 3% Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C _{min} ↑ 2% C _{max} ↑ 1% Szofoszbuvir ↔ AUC ↑ 5% C _{max} ↓ 4% Szofoszbuvir metabolit GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C _{min} ↑ 10% C _{max} ↑ 8%	

Szofoszbuvir/ velpataszvir/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Szofoszbuvir/ velpataszvir/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Szofoszbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Szofoszbuvir metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpataszvir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ribavirin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Ribavirin/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nem vizsgálták)	
Egyéb gyógyszerek		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Digoxin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Digoxin/ rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔ Digoxin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Karbamazepin/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Metabolikus induktorok jelentősen csökkenthetik a dolutegravir/rilpivirin plazmakoncentrációját, a terápiás hatásosság elmaradását eredményezve. A dolutegravir/rilpivirin együttes alkalmazása ezekkel a metabolikus induktorokkal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható (CYP3A enzimek indukciója).	

Oxkarbazepin Fenitoin Fenobarbitál/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nem vizsgálták. csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.	Metabolikus induktorok jelentősen csökkenthetik a dolutegravir/rilpivirin plazmakoncentrációját, a terápiás hatás elmaradását eredményezve. A dolutegravir/rilpivirin együttes alkalmazása ilyen metabolikus induktorokkal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Oxkarbazepin Fenitoin Fenobarbitál/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható (CYP3A enzimek indukciója).	
<i>Azol-típusú gombaellenes gyógyszerek</i>		
Ketokonazol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Ketokonazol/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (CYP3A enzimek gátlása)	
	Ketokonazol AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (CYP3A indukció a vizsgálatban alkalmazott magas rilpivirin dózisos miatt)	
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol/ rilpivirin	Rilpivirin ↑ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős növekedése várható (CYP3A enzimek gátlása).	

<i>Gyógynövény készítmények</i>		
Közönséges orbáncfű/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nem vizsgálták. Csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnel megfigyelthez hasonló csökkenés várható.	Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkentheti a rilpivirin plazmakoncentrációját. Ez a dolutegravir/rilpivirin terápiás hatásosságának elmaradását eredményezheti. A dolutegravir/rilpivirin orbáncfűvel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Közönséges orbáncfű/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható (CYP3A enzimek indukciója).	
<i>Kálium csatorna-blokkolók</i>		
Fampridin (dalfampridin néven is ismert)/dolutegravir	Fampridin ↑	A dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás potenciálisan görcsrohamokat okozhat az OCT2 transzporter gátlása miatt megemelkedő fampridin plazmakoncentráció következtében, az egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A fampridin dolutegravir/rilpivirinnel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
Omeprazol Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták.)	Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkentheti a rilpivirin plazmakoncentrációját. Ez a dolutegravir/rilpivirin terápiás hatásosságának elmaradását eredményezheti. A dolutegravir/rilpivirin protonpumpa-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Omeprazol/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (csökkent abszorpció a gyomor pH-jának emelkedése miatt)	
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol/ rilpivirin	Omeprazol AUC ↓ 14% C _{min} NA C _{max} ↓ 14% Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható (csökkent abszorpció a gyomor pH-jának emelkedése miatt).	

<i>H₂-receptor antagonisták</i>		
Famotidin Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták.)	Különös óvatosság szükséges a dolutegravir/rilpivirin és a H ₂ -receptor antagonisták egyidejű alkalmazása esetén. Csak a naponta egyszeri adagolású H ₂ -receptor antagonisták alkalmazhatók.
Famotidin/ rilpivirin ^{1,2} 40 mg egyszeri dózis 12 órával a rilpivirin előtt bevéve	Rilpivirin AUC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔	A H ₂ -receptor antagonisták a dolutegravir/rilpivirin bevitelétől időben jól elkülönítve alkalmazandók (legalább 4 órával utána vagy 12 órával előtte).
Famotidin/ rilpivirin ^{1,2} 40 mg egyszeri dózis 2 órával a rilpivirin előtt bevéve	Rilpivirin AUC ↓ 76% C _{min} NA C _{max} ↓ 85% (csökkent abszorpció a gyomor pH-jának emelkedése miatt)	
Famotidin/ rilpivirin ^{1,2} 40 mg egyszeri dózis 4 órával a rilpivirin után bevéve	Rilpivirin AUC ↑ 13% C _{min} NA C _{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható (csökkent abszorpció a gyomor pH-jának emelkedése miatt).	
<i>Savlekötők és étrend-kiegészítők</i>		
Savlekötők (pl. magnézium/ alumínium-hidroxid és/vagy kalcium-karbonát)/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	Különös óvatosság szükséges a dolutegravir/rilpivirin és a savlekötők egyidejű alkalmazása esetén. A savlekötőket a dolutegravir/rilpivirin alkalmazásától időben jól elkülönítve kell bevenni (legalább 6 órával előtte vagy 4 órával utána).
Savlekötők (pl. magnézium/ alumínium-hidroxid és/vagy kalcium-karbonát)/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható (csökkent abszorpció a gyomor pH-jának emelkedése miatt).	
Kalciumpótló készítmények/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	Különös óvatosság szükséges a dolutegravir/rilpivirin és étrend-kiegészítők egyidejű alkalmazása esetén. A kalciumpótló, vaspótló vagy multivitamin-készítményeket a dolutegravir/rilpivirinnel egyidejűleg ajánlott bevenni, étkezés közben.

Vaspótló készítmények/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	Ha a vas- és kalciumpótló, illetve multivitamin-készítményeket nem lehetséges egyidejűleg bevenni a dolutegravir /rilpivirinnel, akkor ezeket az étrend-kiegészítőket 6 órával a dolutegravir/rilpivirin bevétele előtt, vagy 4 órával az után javasolt bevenni.
Multivitaminok/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Prednizon/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.
Prednizon/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták.	
Dexametazon/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkentheti a rilpivirin plazmakoncentrációját. Ez a dolutegravir/rilpivirin terápiás hatásának elvesztését okozhatja. A dolutegravir/rilpivirin szisztémás dexametazonnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (kivéve egyszeri adagként), lásd 4.3 pont. Egyéb gyógyszerek alkalmazását kell fontolóra venni, különösen hosszan tartó alkalmazáskor.
Dexametazon/ rilpivirin (szisztémás, kivéve az egyadagos alkalmazást)	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának dóziszfüggő csökkenése várható (CYP3A enzimek indukciója).	
<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin/ dolutegravir ¹	Metformin ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin adagjának csökkentése a dolutegravirral/rilpivirinnel történő egyidejű alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését a dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának fokozódása miatt a metformin-koncentráció emelkedése következtében (lásd 4.4 pont).
Metformin/ rilpivirin ¹	Metformin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	

<i>Mycobacterium elleni gyógyszerek</i>		
Rifampicin/ dolutegravir ¹	Dolutegravir↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkentheti a rilpivirin plazmakoncentrációját. Ez a dolutegravir/rilpivirin terápiás hatásosságának elmaradását eredményezheti. A dolutegravir/rilpivirin rifampicinnel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifampicin/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (CYP3A enzimek indukciója)	
	Rifampicin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicin AUC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔	
Rifabutin/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkentheti a rilpivirin plazmakoncentrációját (CYP3A enzimek indukciója). A Juluca rifabutinnal történő együttes alkalmazása esetén a Juluca-val egyidőben naponta kiegészítőleg egy 25 mg-os rilpivirin tablettát kell bevenni a rifabutin alkalmazásának időtartama alatt.
Rifabutin/rilpivirin ¹ napi egyszer 300 mg	Rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
napi egyszer 300 mg (napi egyszer + 25 mg rilpivirin)	Rilpivirin AUC ↓ 42% C _{min} ↓ 48% C _{max} ↓ 31%	
napi egyszer 300 mg (napi egyszer + 50 mg rilpivirin)	Rilpivirin AUC ↑ 16%* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43%* * az önmagában adott napi egyszeri 25 mg rilpivirinhez viszonyítva (CYP3A enzimek indukciója)	

Rifapentin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták)	Az egyidejű alkalmazás jelentősen csökkentheti a rilpivirin plazmakoncentrációját. Ez a dolutegravir/rilpivirin terápiás hatásosságának elmaradását eredményezheti (CYP3A enzimek indukciója). A dolutegravir/rilpivirin rifapentinnel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifapentin/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható	
<i>Maláriaellenes szerek</i>		
Artemeter/ lumefantrin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Óvatosság szükséges a dolutegravir/rilpivirin és az artemeter/lumefantrin együttes alkalmazása esetén.
Artemeter/ lumefantrin/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nem vizsgálták. A rilpivirin expozíciójának csökkenése várható (CYP3A enzimek indukciója)	
Atovakon/ proguanil/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Atovakon/ proguanil/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nem vizsgálták)	
<i>Makrolid antibiotikumok</i>		
Klaritromicin Eritromicin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Amikor csak lehetséges, alternatív gyógyszerek alkalmazását kell fontolóra venni, mint pl. az azitromicin.
Klaritromicin Eritromicin/ rilpivirin	Rilpivirin ↑ A rilpivirin expozíciójának növekedése várható (CYP3A enzimek gátlása).	
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) ¹ és norelgesztromin (NGMN) ¹ / dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	A dolutegravir vagy rilpivirin nem módosította klinikailag jelentős mértékben az etinilösztadiol és norelgesztromin (dolutegravir) vagy noretindron (rilpivirin) plazmakoncentrációját. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók adagmódosítása Juluca-val való együttes alkalmazás esetén.
Etinilösztadiol (EE) ¹ és noretindron ¹ / rilpivirin	Rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17%	
	Noretindron ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ C _{max} ↔ *korábbi kontrollok alapján	

<i>Fájdalomcsillapítók</i>		
Metadon/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Nem szükséges dózismódosítás a metadon és dolutegravir/rilpivirin együttes alkalmazásának kezdetekor. Azonban javasolt a klinikai monitorozás, mivel a metadon fenntartó kezelésének módosítására lehet szükség egyes betegek esetében.
Metadon/ rilpivirin ¹	Rilpivirin AUC ↔ C _{max} ↔ C _{max} ↔ R(-) metadon AUC ↓ 16% C _{min} ↓ 22% C _{max} ↓ 14% *korábbi kontrollok alapján	
Paracetamol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Paracetamol/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antikoagulánsok</i>		
Dabigatrán-etexilát/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Óvatosság szükséges a dolutegravir/rilpivirin és a dabigatrán-etexilát együttes alkalmazása esetén.
Dabigatrán-etexilát/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ Nem vizsgálták Dabigatrán-etexilát ↑ Nem zárható ki a dabigatrán plazmakoncentráció megnövekedésének kockázata (intesztinális Pgp gátlása)	
<i>HMG-CoA reduktáz gátlók</i>		
Atorvasztatin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Atorvasztatin/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorvasztatin AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	

<i>5-ös típusú foszfodiészteráz (PDE5) gátlók</i>		
Szildenafil/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Szildenafil/ rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Szildenafil AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Vardenafil Tadalafil/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nem vizsgálták)	Dózismódosítás nem szükséges.
Vardenafil Tadalafil/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nem vizsgálták)	

¹ A dolutegravir és/vagy rilpivirin és ezen gyógyszerek közti kölcsönhatást a klinikai vizsgálatok során értékelték. Minden egyéb feltüntetett gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás becsült.

² Ezt a gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatot a rilpivirin javasolt dózisánál magasabb dózissal végezték, az együttadott gyógyszerre kifejtett maximális hatás vizsgálata érdekében.

NA = Nem értelmezhető

QT-intervallum megnyúlását kiváltó gyógyszerek

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a rilpivirin és az EKG-n a QTc-szakasz megnyúlását előidéző gyógyszerek közötti farmakodinámiás kölcsönhatás lehetőségéről. Egy egészséges személyeken végzett vizsgálatban a rilpivirin terápiás dózisát meghaladó dózisokban (naponta egyszer 75 mg és 300 mg) történő alkalmazása esetén kimutatták, hogy az EKG-n megnyújtják a QTc-szakaszt (lásd 5.1 pont). A dolutegravir/rilpivirin óvatosan alkalmazandó együtt a *torsade de pointes* ismert kockázatával rendelkező gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Juluca alkalmazása előtt a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a velőcsőzáródási rendellenesség esetleges kockázatáról a dolutegravir (a Juluca egyik összetevője, lásd lentebb) vonatkozásában, beleértve a hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának megfontolását.

Ha egy nő terhességet tervez, a Juluca-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait meg kell beszélni a beteggel.

Terhesség

A terhesség során alacsonyabb dolutegravir és rilpivirin expozíciókat figyeltek meg (lásd 5.1 és 5.2 pont). III. fázisú klinikai vizsgálatokban a terhesség alatt megfigyelhető alacsonyabb rilpivirin-expozíciókhoz hasonló expozíciók, a virológiai sikertelenség fokozott kockázatával jártak. A Juluca terhesség alatt történő alkalmazása nem javasolt.

A kettős kombinációjú protokoll szerinti kezelés hatásosságát és biztonságosságát terhességben nem vizsgálták.

Egy Botswana-ban végzett, humán terhességi kimenetekre vonatkozó surveillance vizsgálatból származó adatok a velőcsőzáródási rendellenességek számának kis mértékű emelkedését mutatták: a fogamzáskor dolutegravirt tartalmazó protokoll szerinti kezelésben részesülő anyák esetében 3591 szülés közül 7 esetben (0,19%, 95%-os CI 0,09% – 0,40%), míg a dolutegravirt nem tartalmazó protokoll szerinti kezelésben részesülő anyák esetében a 19 361 szülés közül 21 esetben (0,11%: 95%-os CI 0,07% – 0,17%).

A velőcsőzáródási rendellenesség az átlagpopulációban 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05–0,1%). A velőcsőzáródási rendellenesség a legtöbb esetben a fogantatást követő embrionális fejlődés első négy hetében fordul elő (az utolsó menstruáció után hozzávetőleg 6 héttel).

Az antiretrovirális kezelés terhességi regiszteréből származó adatok elemzése alapján, annál a 600 nőnél, akik a terhességük alatt dolutegravirt szedtek, nem mutatták ki nagyfokú fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát, de ez az adatmennyiség a velőcsőzáródási rendellenesség kockázatának megállapításához jelenleg nem elegendő.

Az állatokon dolutegravirral végzett reprodukív toxikológiai vizsgálatok során nem azonosítottak a fejlődésre gyakorolt káros következményeket, beleértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd 5.3 pont).

A terhesség második és harmadik trimesztere alatt történő dolutegravir-expozíciót követően több mint 1000 kimenetelt vizsgálva, magzati/újszülött korban kialakuló toxicitás megnövekedett kockázata nem igazolódott.

A dolutegravir embernél átjut a placentán. HIV-fertőzött terhes nőknél a dolutegravir-koncentráció medián értéke kb. 1,3-szer magasabb volt a köldökzsinórban, mint az anyai perifériás plazmában.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre gyakorolt hatásairól.

A rilpivirinnel végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rilpivirin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a rilpivirin kiválasztódását igazolták a tejbe. A dolutegravir kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe (az anyatejben és az anyai plazmában mért dolutegravir-koncentráció aránya (medián érték) 0,033). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásáról.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir illetve rilpivirin férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek nem utalnak a hímek és a nőstények termékenységére gyakorolt klinikailag jelentős hatásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Juluca nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fáradtságot, szédülést és álmoságot jelentettek a Juluca összetevőit tartalmazó kezelések során. A beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és a dolutegravir mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Juluca alkalmazásával kapcsolatban (klinikai vizsgálatokban, lásd 5.1 pont) leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés (2%) és a fejfájás (2%) voltak.

A legsúlyosabb olyan mellékhatás, amely kapcsolatban állt a dolutegravir-kezeléssel és amelyet egyetlen betegnél figyeltek meg (a IIb fázisú és III fázisú klinikai vizsgálatok összesített adatai alapján), egy túlérzékenységi reakció volt, benne bőrkiütéssel és a májra gyakorolt súlyos hatásokkal (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági adatbázis információforrásai között szerepel 2 azonos, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, a SWORD-1 és a SWORD-2 (lásd 5.1 pont), továbbá az egyes hatóanyagokból származó adatok összesített vizsgálatait, valamint a forgalomba hozatal után gyűjtött tapasztalatok.

Azok a klinikai vizsgálatokból és forgalombahozatala után szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások, melyek legalább lehetséges kapcsolatban vannak a Juluca összetevőivel, a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra, szervrendszerek, szervek és gyakoriság szerint. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A Juluca-val kapcsolatos mellékhatások táblázatos listája a Juluca-val és az összetevőivel végzett klinikai vizsgálatok illetve a forgalombahozatalukat követő tapasztalatok alapján

Szervrendszer	Gyakorisági kategória*	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent fehérvérsejtszám Csökkent hemoglobinszint Csökkent vérlemezkeszám
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
	Nem ismert	Immunrekonstitúciós szindróma
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Megemelkedett összkoleszterinszint (éhom) Megemelkedett LDL koleszterinszint (éhom)
	Gyakori	Étvágycsökkenés Megemelkedett trigliceridszint (éhom)
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Insomnia
	Gyakori	Kóros álmok Depresszió Alvászavarok Lehangoltság Szorongás
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel), pánikroham
	Ritka	Befejezett öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel)

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás Szédülés
	Gyakori	Álmosság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger Megemelkedett pancreatikus amilázszint Hasmenés
	Gyakori	Hasi fájdalom Hányás Flatulencia Megemelkedett lipázszint Hasi diszkomfortérzés Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Megemelkedett transzamináz szintek (glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) és/vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) szint emelkedése)
	Gyakori	Megemelkedett bilirubinszint
	Nem gyakori	Hepatitis
	Ritka	Akut májelégtelenség**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés Pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Arthralgia Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Kreatin-foszfokináz- (CPK) szint emelkedése, testtömeg-növekedés
<p>* A megadott gyakoriságok azon legmagasabb gyakoriságokon alapulnak, amelyeket a SWORD vizsgálatok összesített adataiból vagy az egyedi hatóanyag komponensekkel végzett vizsgálatokból számítottak</p> <p>** Ezt a mellékhatást a dolutegravir egyéb antiretrovirális gyógyszerrel való kombinációs alkalmazására vonatkozó forgalombahozatal utáni mellékhatás-figyelés során észlelték. A ritka gyakorisági kategória a forgalombahozatal utáni jelentések alapján megállapított becsült gyakoriság.</p>		

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Változások a laboratóriumi biokémiai paramétereiben

Egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel való együttes alkalmazás esetén a dolutegravirt vagy rilpivirint összefüggésbe hozták a kezelés első heteiben előforduló szérum-kreatininszint emelkedéssel. A szérum-kreatininszint emelkedés a dolutegravir/rilpivirin-kezelés első négy hetében jelentkezett, és 148 héten át stabil maradt. 148 héttel a kezelés kezdete után a kiindulási értékhez képest 9,86 mikromol/l átlagos változást (SD – standard deviáció: 10,4 mikromol/l) figyeltek meg. Ezek a változások az aktív transzport gátlásának tulajdoníthatók, és nem tekintik klinikailag relevánsnak, mivel nem utalnak a glomerulus filtrációs ráta változására.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A felsorolt mellékhatásokon kívül nem lehetett kimutatni specifikus tüneteket vagy jeleket a dolutegravir illetve a rilpivirin akut túladagolását követően.

A túladagolás további kezelését a klinikai indokoltság, illetve az országos toxikológiai központ ajánlása alapján kell végezni, ahol ilyen rendelkezésre áll. A dolutegravir/rilpivirin-túladagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túladagolás fordul elő, a beteget megfelelő, rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni, beleértve az életjelek és az EKG (QT-intervallum) monitorozását. Mivel a dolutegravir és a rilpivirin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolíthatóak a hatóanyagok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, Vírusellenes szerek kombinációi HIV-fertőzés kezelésére, ATC kód: J05AR21

Hatásmechanizmus

A dolutegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja és akadályozza a retrovírus dezoxiribonukleinsav (DNS) integráció száltranszfer lépését, amely nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

A rilpivirin egy diaril-pirimidin non-nukleozid HIV-1 reverz transzkriptázgátló (NNRTI). A rilpivirin aktivitása a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem kompetitív gátlása révén alakul ki. A rilpivirin nem gátolja a humán celluláris DNS polimeráz-alfa, -béta és -gamma enzimet.

Farmakodinámiás hatások

Virusellenes aktivitás sejtkultúrában

A dolutegravir IC₅₀ értéke különböző laboratóriumi törzsek ellen PBMC felhasználásával 0,5 nM volt, majd MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7–2 nM között mozgott. Hasonló IC₅₀ értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC₅₀ átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02–2,14) volt. Az IC₅₀ átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09–0,61) volt.

A rilpivirin egy akutan megfertőzött T-sejtvonalban aktivitást mutatott a vad típusú HIV-1 laboratóriumi törzsekkel szemben (medián IC₅₀ érték a HIV-1/IIIB-re: 0,73 nM (0,27 ng/ml)). A rilpivirin *in vitro* korlátozott aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (IC₅₀ értéktartomány: 2510–10 830 nM).

A rilpivirin a HIV-1 M csoport széles panelje ellen is aktivitást mutatott (A, B, C, D, F, G, H kládok), amelyeknél primer izolátumok esetében az IC₅₀ értékek 0,07–1,01 nM tartományban mozogtak, míg az O csoportba tartozó primer izolátumok esetén az EC₅₀ értéktartomány 2,88–8,45 nM volt.

A humán szérumban és a szérumfehérjék hatása

100%-os humán szérumban a dolutegravir átlagos fehérje-hajtogatottság változása 75-szörös volt, amely 0,064 mikrogramm/ml IC₉₀ értéket eredményezett.

A rilpivirin antivirális aktivitásának csökkenését figyelték meg 1 mg/ml alfa-1 savas glikoprotein, 45 mg/ml humán szérumban albumin és 50% humán szérumban jelenlétében, amelyet mutatnak az IC₅₀ arányok a megadott sorrendben: 1,8, 39,2 és 18,5.

Rezisztencia

In vitro rezisztencia

In vitro passzázs-sorozatokat alkalmaztak a rezisztencia kialakulásának tanulmányozására. Dolutegravir esetében, amikor HIV-1 IIIB laboratóriumi törzseket használtak passzázsra 112 napon keresztül, a szelektálódott mutációk lassan jelentek meg, szubsztitúciókkal az S153Y és F pozíciókban. Ezek a mutációk nem szelektálódtak ki dolutegravirral kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban. NL432 törzset használva E92Q (3-szoros változás, FC3) és G193E (3-szoros változás) integráz-mutációk szelektálódtak ki. Ezek a mutációk szelektálódtak ki előzetesen kialakult raltegravir elleni rezisztenciával rendelkező, dolutegravirral kezelt betegeknél (másodlagos mutációként besorolva a dolutegravirra).

További szelekciós kísérletekben, amelyekben B-altípusba tartozó klinikai izolátumokat használtak, R263K mutációt észleltek mind az öt izolátumban (a 20. héttől kezdve). A C (n = 2) és A/G (n = 2) izolátumok esetében az R263K integráz szubsztitúció egy izolátumban, míg a G118R két izolátumban szelektálódott ki. R263K szubsztitúciót jelentettek két betegnél (B-alcsoport és C-alcsoport) az ART-kezelésben már részesült, de INI-vel még nem kezelt betegeknél végzett III. fázisú klinikai programban, de ennek nem volt hatása *in vitro* a dolutegravir iránti érzékenységre. A G118R csökkenti a dolutegravir iránti érzékenységet a helyspecifikus (FC 10) mutánsokban, de nem észlelték a III. fázisú programban dolutegravirt szedő betegeknél.

A raltegravir/elvitegravir primer mutációk (Q148H/RK, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T661) egyedi mutációként nem befolyásolják dolutegravirral szembeni *in vitro* érzékenységet. Amikor integrázgátlóval összefüggő másodlagos mutációként besorolt mutációkat (a raltegravir/elvitegravir kombinációra) adtak a primer mutációkhoz (kivéve a Q148-hoz) helyspecifikus mutánsokkal végzett kísérletekben a dolutegravir iránti érzékenység továbbra is a vad típusokkal azonos vagy ahhoz közeli szinten maradt. A Q148-mutációs vírusok esetében növekvő mértékű dolutegravir változást észleltek, amint a másodlagos mutációk száma nőtt. A Q148-mutációkra (H/R/K) gyakorolt hatás szintén összhangban volt a helyspecifikus mutánsokkal *in vitro* végzett passzázs kísérletekkel. Az NL432-alapú, N155H, illetve E92Q helyspecifikus mutánsokkal végzett passzázs-sorozatban nem tapasztaltak további szelekciót a rezisztenciára (a változás mértéke változatlan, kb. 1-szeres). Ezzel szemben, Q148H (1-szeres változás) mutációt hordozó mutánsokkal kezdve különféle, a raltegravirhoz köthető másodlagos mutációk halmozódtak fel, ennek következtében több mint 10-szeres változás fölé emelkedő értékekkel.

Klinikailag releváns fenotípus határértéket (változás mértéke vs. vad típusú vírus) nem határoztak meg; a genotípusos rezisztencia jobb előrejelzője volt a kimenetelnek.

Rilpivirin-rezisztens törzseket válogattak ki egy sejtkultúrában a vad típusú, különféle eredetű és kládokba tartozó HIV-1 vírusoktól és az NNRTI-rezisztens HIV-1 vírusoktól kezdve. A leggyakrabban megfigyelt, megjelenő aminosav szubsztitúciók az alábbiak voltak: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C és M230I. Rilpivirin-rezisztenciának azt tekintették, ha az FC az EC₅₀ értékben a mérő módszer biológiai határértéke (BCO, biological cut-off) feletti volt.

In vivo rezisztencia

A SWORD-1 (201636) és a SWORD-2 (201637) vizsgálat összesített adatai alapján, a 48. hétig tartó időszakban, összevethető adatok alapján, a dolutegravir+rilpivirint kapó csoportban két betegnél, és az akkori antiretrovirális kezelési protokolljuk (CAR) szerint kezelt csoportjában két betegnél észleltek igazolt virológiai kudarcot, amely eseteknél teljesült a kezelés virológiai okok miatti abbahagyásának kritériuma (CVW). Összességében tizenegy, dolutegravir+rilpivirint szedő betegnél teljesült a CVW a 148 hetes időszakban, lásd 3. táblázat. Az NNRTI-vel kapcsolatos A138E/A szubsztitúciót három, az M230M/L szubsztitúciót kettő beteg esetében mutatták ki a kezelés abbahagyásának időpontjában.

3. táblázat: A gyógyszercsoportonkénti rezisztencia összefoglalása azon betegekre vonatkozóan, akik a SWORD vizsgálatok korai és késői kezelésváltást (*early switch és late switch*) követő szakaszaiban a kezelést igazoltan virológiai okokból hagyták abba

Kezelési protokoll / Kezelési expozíció (hét)*	HIV-1 RNS (kópia/ml) (időpont)		Gyógyszercsoport szerinti mutáció (FC)***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Wk24)	466 (Wk24UNS)	G193E	G193E (1,02)	nincs	nincs
DTG+RPV / 47	1,059,771 (Wk36)	1018 (Wk36UNS)	nincs	nincs	nincs	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Wk64)	217 (Wk76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Wk64)	1174 (Wk64UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	nincs	nincs
DTG+RPV / 88	278 (Wk76)	2571 (Wk88)	nincs	nincs	nincs	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Wk88)	289 (Wk88UNS)	ND	nincs	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Wk88)	225 (Wk100)	none	none	none	none
DTG+RPV / 105	651 (Wk100)	1105 (Wk100UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Wk112)	230 (Wk112UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1.47)	none	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Wk136)	7247 (Wk136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* A virológiai kudarc idejekor végzett rezisztencia vizsgálat egy beteg esetében eredménytelen volt, ezért ennek részletei nem szerepelnek a táblázatban.

** A CVW-t az 1. nap után 2 egymást követő, ≥ 50 kópia/ml vírusterhelés esetén tekintették teljesültnek, ahol a második érték > 200 kópia/ml volt.

*** A kiinduláskor végzett tesztvizsgálat csak genotípusos adatokat nyújtott, fenotípusos adatokat nem.

CAR (*current antiretroviral regimen*) = pillanatnyi antiretrovirális kezelési protokoll; DTG+RPV = dolutegravir plusz rilpivirin

SVW (*suspected virologic withdrawal criteria*) = a kezelés virológiai ok gyanúja miatti abbahagyása; CVW (*confirmatory virologic withdrawal criteria*) = a kezelés bizonyított virológiai ok miatti abbahagyása; BL (*baseline resistance testing results*) = rezisztencia-vizsgálatok eredményei a kiinduláskor; VW (*resistance testing results when CVW criteria have been met*) = rezisztencia-vizsgálatok eredményei a CVW kritérium teljesülésekor; Wk (*week*) = hét; UNS (*unscheduled visit*) = előre nem tervezett vizit;

„ND”: Kiindulási tesztvizsgálatot nem végeztek, mivel nem gyűjtöttek mintát perifériás vérből izolált mononuclearis sejtekből (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) és teljes vérből; „nincs”: nem figyeltek meg rezisztenciát; „NR” (*not reported*): nem szolgáltatott adatot tesztvizsgálat sikertelensége vagy minta hiánya miatt.

II.b és III. fázisú vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt+2 NRTI-t (nukleozid reverz transzkriptáz gátlót) kapó betegeknél nem észlelték rezisztencia kialakulását az integráz gyógyszercsoporttal vagy az NRTI gyógyszercsoporttal szemben (n = 876, 48–96 hetes követési idő).

Előzetesen sikertelen terápián átesett, de integrázgátló csoporttal nem kezelt betegeknél (SAILING vizsgálat) integrázgátló szubsztitúciókat figyeltek meg 4 beteg esetében a 354, dolutegravirral és a vizsgálatban résztvevő orvos által választott alap kezelési renddel kombinációban kezelt beteg közül (48 hetes követési idő). E négy esetből két betegnél alakult ki egy különleges R263K integráz szubsztitúció 1,93-szoros maximális változás értékkel, egy betegnél figyeltek meg polimorf V151V/I integráz szubsztitúciót 0,92-szeres maximális változás értékkel, továbbá egy betegnek voltak korábbról fennálló integráz mutációi, akiről azt feltételezték, hogy korábban már részesült integráz-kezelésben vagy transzmisszió útján integrázgátlóra rezisztens vírussal fertőződött meg. Az R263K mutáció *in vitro* is kiszelektálódott (lásd fent).

A rilpivirin III. fázisú vizsgálatából, a korábban kezeletlen betegeken végzett 48. heti összesített rezisztencia analízisben a rilpivirin vizsgálati karban (az összesen 72-ből) 62 virológiai kudarc esetében voltak rezisztencia adatok a kiindulási időpontban és a virológiai kudarc idején. Ebben az analízisben a legalább 2 rilpivirin virológiai kudarc esetén kialakult, NNRTI rezisztenciával társult, rezisztenciával összefüggő mutációk (RAM-ok; resistance-associated mutations) az alábbiak voltak: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y és F227C. A klinikai vizsgálatokban a kiindulási időpontokban előforduló V90I és a V189I mutációk jelenléte nem befolyásolta a terápiás választ. Az E138K szubsztitúció alakult ki leggyakrabban a rilpivirin kezelés során, gyakran az M184I szubsztitúcióval együttesen. A 48. heti analízisben a 62 rilpivirin virológiai kudarcból 31 esetben álltak fenn egyidejű NNRTI és NNRTI RAM-ok; ebből a 31 esetből 17-ben E138K és M184I kombinációja állt fenn. A leggyakoribb mutációk ugyanazok voltak a 48. és a 96. heti analízis során. A 48-tól a 96. hétig terjedő analízisben a rilpivirin karban további 24 (3,5%), míg az efavirenz karban további 14 (2,1%) virológiai kudarc fordult elő.

Keresztrezisztencia

Helyspecifikus INI mutáns vírus

A dolutegravir aktivitást 60 INI-rezisztens, helyspecifikus mutáns HIV-1 vírus panellel szemben határozták meg (28 vírus egyszeres szubsztitúciókkal és 32 vírus 2 vagy több szubsztitúcióval). A T66K, I151L és S153Y egyszeres INI-rezisztencia szubsztitúciók a dolutegravir-érzékenység több mint kétszeres csökkenésével jártak együtt (tartomány: a referencia érték 2,3–3,6-szerese). A T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R vagy K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 többszörös szubsztitúciók kombinációi, továbbá az E138/G140/Q148-on lévő szubsztitúciók több mint kétszeres dolutegravir-érzékenység csökkenést mutáltak a dolutegravir-érzékenységben (tartomány: a referencia érték 2,5–21-szerese).

Helyspecifikus NNRTI mutáns vírus

Egy 67-féle, az NNRTI rezisztenciával összefüggő RT pozíciókban egyszeres aminosav szubsztitúcióval rendelkező HIV-1 rekombináns laboratóriumi törzset tartalmazó panelben, amely magában foglalta a leggyakrabban észlelt K103N és Y181C törzset is, a rilpivirin ezen törzsek közül 64 (96%) ellen mutatott antivirális aktivitást ($FC \leq BCO$). A rilpivirinnel szembeni fogékonyságvesztéssel összefüggő egyszeres aminosav-szubsztitúciók az alábbiak voltak: K101P, Y181I és Y181V. A K103N szubsztitúció önmagában nem eredményezett a rilpivirin iránti csökkent fogékonyságot, de a K103N és L100I kombinációja a rilpivirin iránti fogékonyság hétszeres csökkenéséhez vezetett.

Figyelembe véve az összes rendelkezésre álló *in vitro* és *in vivo* adatot, az alábbi, kiindulási időpontban fennálló aminosav szubsztitúciók valószínű, hogy befolyásolják a rilpivirin aktivitását: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, illetve M230L.

Rekombináns klinikai izolátumok

Előzetesen raltegravir kezelésben részesült betegből származó 705 raltegravir-rezisztens izolátumot elemeztek a dolutegravirrel szembeni érzékenységre. A dolutegravir < 10 -szeres értéket mutatott a 705 klinikai izolátum 94%-ának esetében.

Az efavirenzre és/vagy a nevirapinra rezisztens 4786 HIV-1 rekombináns klinikai izolátum 62%-a érzékeny maradt a rilpivirinre ($FC \leq BCO$).

Korábban kezeletlen, HIV-1 fertőzött felnőtt betegek

A kiindulási időpontban $\leq 100\,000$ kópia/ml vírusterheléses és rilpivirin rezisztens virológiai kudarcok ($n = 5$) 96. heti analizisében a betegeknek keresztrezisztencia állt fenn efavirenzre ($n = 3$), etravirinre ($n = 4$) és nevirapinra ($n = 1$).

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

Az ajánlott naponta egyszeri 25 mg-os dózisú rilpivirin QTcF szakaszra gyakorolt hatását egy randomizált, placebo és aktív (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin) kontrolllos, keresztezett vizsgálatban tanulmányozták 60 egészséges felnőttön, 24 óra alatt 13 méréssel a dinamikus egyensúlyi állapotban. Az ajánlott naponta egyszeri 25 mg-os dózissnál a rilpivirin nem mutatott a QTc-re gyakorolt, klinikailag jelentős hatást.

Amikor naponta a terápiás dózist meghaladó, egyszeri 75 mg, illetve naponta egyszeri 300 mg rilpivirin dózist vizsgáltak egészséges felnőtteken, a QTcF szakasz maximális, idővel szinkronizált (95%-os felső konfidencia határértékű) különbség átlagértékei a placebohoz képest, a kiindulási értékkel való korrekciót követően 10,7 (15,3), illetve 23,3 (28,4) ms volt a megadott sorrendben. A naponta egyszeri 75 mg, illetve naponta egyszeri 300 mg rilpivirin dózis dinamikus egyensúlyi állapotban történő alkalmazása mellett a C_{max} 2,6-szeresére, illetve 6,7-szeresére nőtt a rilpivirin ajánlott, naponta egyszeri 25 mg dózisének dinamikus egyensúlyi állapotban mért C_{max} értékéhez képest (lásd 4.4 pont).

Nem tapasztaltak releváns hatásokat a QTc-szakaszra a klinikai adagot kb. háromszorosan meghaladó dolutegravir adagoknál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az antiretrovirális kezelési rendről (2 NRTI plusz egy INI vagy NNRTI vagy PI) az 50 mg dolutegravirt és 25 mg rilpivirint tartalmazó kettős kezelési rendre történő váltás hatásosságát és biztonságosságát 2 azonos, 48 hetes, randomizált, nyílt elrendezésű, munticentrumos, párhuzamos csoportos, non-inferioritási vizsgálatban, a SWORD-1 (201636) és a SWORD-2 (201637)-ben értékelték. A betegeket abban az esetben válogatták be, ha az első vagy második antiretrovirális kezelési rendjüket alkalmazták náluk, virológiai kudarc nélkül a kórtörténetükben, gyanított vagy azonosított rezisztencia nélkül bármilyen antiretrovirális gyógyszerre, és a szűrést megelőző legkevesebb 6 hónapban stabil víruszsuppresszió állt fenn náluk (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml). A betegeket 1:1 arányban randomizálták, hogy folytassák a CAR szerinti kezelést, vagy

váltak át egy naponta egyszer adott, két hatóanyagból (dolutegravir plusz rilpivirin) álló kezelési rendre. Az elsődleges hatásossági végpont a SWORD vizsgálatokban a 48. héten mért RNS < 50 kópia/ml plazma HIV-1 értékkel rendelkezők aránya (Snapshot algoritmus az ITT-E populációra) volt.

A kiindulási időpontban, az összesített analízisben, a kezelési karok jellemzői hasonlóak voltak, a betegek életkorának medián értéke 43 év volt (28% 50 éves vagy idősebb; 3% 65 éves vagy idősebb), 22% nő, 20% nem fehér és 77% CDC A osztályú. A CD⁺ sejtszám medián értéke kb. 600 sejt/mm³ volt, ebből 11% CD4⁺ sejtszáma kevesebb, mint 350 sejt/mm³ volt. Az összesített analízisben a betegek 54%-a kapott egy NNRTI-t, 26%-a egy PI-t és 20%-a egy INI-t kiindulási harmadik hatóanyagtypusként a randomizálás előtt.

Az összesített elsődleges analízis igazolta, hogy a dolutegravir plusz rilpivirin kezelés nem inferior a CAR-hoz képest; mindkét karban a betegek 95%-a érte el az elsődleges végpontot, azaz a < 50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értéket a 48. héten a Snapshot algoritmus alapján (4. táblázat).

Az összesített SWORD-1 és SWORD-2 vizsgálatok elsődleges végpontban és más kimenetekben (köztük a kulcsfontosságú kiindulási kovariánsok szerinti kimenetekben) mutatott eredményeit a 4. táblázat ismerteti.

4. Táblázat: A randomizált kezelés virológiai kimenetelei a 48. héten (Snapshot algoritmus)

	A SWORD-1 és SWORD-2 vizsgálat összesített adatai***	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	CAR N = 511 n (%)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	486 (95%)	485 (95%)
Kezelési különbség*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
A virológiai válasz hiánya**	<3 (< 1%)	6 (1%)
<u>Okok</u>		
Az adatok nem a < 50 kópia/ml tartományban voltak	0	2 (< 1%)
A hatásosság hiánya miatt abbahagyott kezelés	2 (< 1%)	2 (< 1%)
Egyéb okok miatt abbahagyott kezelés, miközben az eredmény nem a < 50 kópia/ml tartományban volt	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Változás az ART-ban	0	1 (< 1%)
Nem állnak rendelkezésre virológiai adatok a 48. heti időszakban	24 (5%)	20 (4%)
<u>Okok</u>		
Abbahagyott vizsgálat/vizsgálati gyógyszersedés mellékhatás vagy elhalálozás miatt	17 (3%)	3 (< 1%)
Abbahagyott vizsgálat/vizsgálati gyógyszersedés egyéb okok miatt	7 (1%)	16 (3%)
Hiányzó adatok ebben az időszakban, de a vizsgálatban való részvétel folytatódik	0	1 (< 1%)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a kiindulási kovariánsok szerint		
	n/N (%)	n/N (%)
Kiindulási CD4⁺ (sejt/ mm³)		
< 350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥ 350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Kiindulási harmadik gyógyszerosztály		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Nem		
Férfi	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Nő	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)

Rassz		
Fehér	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afrikai amerikai/Afrikai származású/Egyéb	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Életkor (évek)		
< 50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥ 50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
<p>* A kiindulási stratifikációs tényezőkkel korrigálva és -8% non-inferioritási eltérési tartománnyal értékelve</p> <p>** A dolutegravir plusz rilpivirin non-inferioritását a CAR-hoz képest a virológiai non-reszponderként osztályozott betegek arányában 4%-os non-inferioritási eltérési tartomány alkalmazásával igazolták. A korrigált különbség (95%-os CI) -0,6 (-1,7 – 0,6).</p> <p>*** Az összesített analízis eredményei összhangban vannak az egyes vizsgálatok eredményeivel, amelyeknél a DTG+RPV versus CAR esetében a <50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS a 48. héten (a Snapshot algoritmus alapján) elsődleges végpontot elérők arányának különbsége 0,6 (95%-os CI: -4,3 – 3,0) volt a SWORD-1 vizsgálatban, illetve 0,2 (95%-os CI: -3,9 – 4,2) a SWORD-2 vizsgálatban, az előre meghatározott -10%-os non-inferioritási határ mellett.</p> <p>N = A betegek száma az egyes vizsgálati karokban</p> <p>CAR = Jelenlegi antiretrovirális kezelési protokoll; DTG+RPV = dolutegravir plusz rilpivirin;</p> <p>INI = Integrázsgátló; NNRTI = Nem-nukleozid reverz transzkriptázgátló;</p> <p>PI = Proteázgátló</p>		

Az összesített SWORD-1 és SWORD-2 vizsgálatok 148. hetében a vizsgálat kezdete óta dolutegravir plusz rilpivirint kapó betegek 84%-a rendelkezett <50 kópia/ml HIV-1 RNS értékkel a Snapshot algoritmus alapján. A vizsgálat elején a CAR kezelésüket folytató, majd az 52. héten dolutegravir plusz rilpivirinre átváltó betegek 90%-a rendelkezett <50 kópia/ml HIV-1 RNS értékkel a Snapshot algoritmus alapján a 148. héten, amely összevethető volt a vizsgálat kezdetétől dolutegravir plusz rilpivirint kapó betegek 100. héten megfigyelt (hasonló expozíciós időtartam) válaszarányával (89%).

Csontokra gyakorolt hatás

A DEXA alvizsgálatban a csontsűrűség (BMD) átlagértéke emelkedett a kiindulási időponttól a 48. hétig azoknál a betegeknél, akik a dolutegravir plusz rilpivirin kombinációra váltottak (1,34% teljes csípő és 1,46% ágyéki gerinc) azokkal összehasonlítva, akik folytatták a TDF-tartalmú antiretrovirális kezelési rendet (0,05% teljes csípő és 0,15% ágyéki gerinc). A törési rátára gyakorolt bármilyen előnyös hatás vizsgálatára nem került sor.

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir és rilpivirin kombináció terhesség alatt történő alkalmazására vonatkozóan. Az alap kezelési renddel kombinációban alkalmazott rilpivirint egy 19 terhes nővel végzett klinikai vizsgálatban értékelték a második és a harmadik trimeszterben, valamint a gyermekágyi időszakban. A farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy az antiretrovirális adagolási rend részeként alkalmazott rilpivirin teljes expozíciója (AUC) kb. 30%-kal volt alacsonyabb a terhesség során, mint a gyermekágyi időszakban (6 - 12. hét). A vizsgálatot befejező 12 beteg közül 10 beteg szupresszált állapotban volt a vizsgálat végén; a másik 2 betegnél a vírusterhelés emelkedését a gyermekágyi szakaszban figyelték meg, amely 1 betegnél a gyanított szuboptimális adherencia miatt alakult ki. Nem figyeltek meg anya-gyermek transzmissziót a 10 gyermek egyikénél sem, akik édesanyja végigcsinálta a vizsgálatot, és akiknél a HIV státusz rendelkezésre állt. Nem észleltek új biztonságossági észrevételeket a rilpivirin HIV-1 fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest.

A napi egyszer 50 mg dolutegravirt alap kezelési renddel kombinálva kapó kis számú nőbetegtől származó korlátozott mennyiségű adat alapján a dolutegravir teljes expozíciója (AUC) a gyermekágyi szakaszhoz (6 - 12 hét) képest 37%-kal volt alacsonyabb a második, illetve 29%-kal alacsonyabb a harmadik trimeszterben. A vizsgálatot befejező 29 beteg közül 27 beteg volt szupresszált a vizsgálat végén. Nem észleltek anya-gyermek transzmissziót. Míg 24 újszülöttnél igazoltak fertőzésmentességet, 5-nél határozatlan volt az eredmény nem teljeskörű tesztvizsgálat miatt (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Juluca vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a HIV fertőzés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Juluca biológiailag egyenértékű egy étkezés közben egyidejűleg bevett 50 mg-os dolutegravir és 25 mg-os rilpivirin tablettával.

A dolutegravir farmakokinetikája hasonló az egészséges és a HIV-fertőzött betegekénél. A dolutegravir farmakokinetikai variabilitása alacsony, illetve közepes mértékű. Egészséges személyeken végzett I. fázisú vizsgálatokban az AUC és a C_{max} esetében az interindividuális CVb% több vizsgálatot figyelembe véve kb. 20% és 40% között, míg a C_t 30 és 65% között mozgott. Az intraindividuális variabilitás (CVw%) kisebb, mint az interindividuális variabilitás.

A rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteknél és felnőtt, korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött betegekénél vizsgálták. A rilpivirin szisztémás expozíciója általában alacsonyabb volt a HIV-1 fertőzött betegekénél, mint az egészséges személyeknél.

Felszívódás

A dolutegravir gyorsan felszívódik a *per os* bevételt követően. A tablettá bevétele után a t_{max} medián értéke 2–3 óra. *Per os* bevételt követően a rilpivirin maximális szérumszintjének kialakulásához szükséges idő általában 4–5 óra.

A rilpivirin optimális felszívódásának biztosítása érdekében a Juluca-t **étkezés közben kell bevenni** (lásd 4.2 pont). A Juluca étkezés közben történt bevétele esetén mind a dolutegravir, mind pedig a rilpivirin felszívódása nagyobb mértékű volt. Közepes és magas zsírtartalmú táplálékok a dolutegravir AUC(0-∞) értékét kb. 87%-kal, míg C_{max} értékét kb. 75%-kal növelik. A rilpivirin AUC(0-∞) 57%-kal, C_{max} értéke pedig 89%-kal nőtt közepes zsírtartalmú táplálék, míg 72%-kal, illetve 117%-kal nőtt magas zsírtartalmú táplálék esetén az éhgyomri eredményekkel összehasonlítva. A Juluca éhgyomri vagy csak fehérjében dús folyékony tápszerrel történő bevétele a rilpivirin alacsonyabb plazmakoncentrációjához vezethet, amely esetlegesen csökkenti a Juluca terápiás hatásosságát.

A dolutegravir illetve rilpivirin abszolút biohasznosulását nem állapították meg.

Eloszlás

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (> 99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A látszólagos megoszlási térfogat populáció-kinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegekénél 17–20 liter. A dolutegravir plazmafehérjékhez kötődése független a koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441–0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtsejtszerű elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérumszint (< 35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekénél észlelték.

A dolutegravir bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Tizenhárom, előzetesen kezelésben nem részesült, stabil dolutegravir+abakavir/lamivudin terápiát kapó betegnél a dolutegravir koncentrációja a CSF-ben 18 ng/ml volt (összehasonlítva a fehérjéhez nem kötött plazmakoncentrációval és magasabb, mint az IC50).

A dolutegravir megjelenik a női és a férfi nemi szervekben. A cervicovaginalis folyadékban, a méhnyak és a hüvely szövetében az AUC a dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmaérték 6–10%-át éri el. Az AUC az ondóban 7%-a, a végbéliszövetben pedig 17%-a volt a dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmaértéknek.

A rilpivirin *in vitro* kb. 99,7%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. A rilpivirin plazmán kívüli kompartmentekben (pl. cerebrospinalis folyadékba, genitális váladékba) való eloszlását embereknél nem értékelték.

Biotranszformáció

A dolutegravir elsődlegesen az UGT1A1-en metabolizálódik glukuronidációval, a CYP3A enzim csekély közreműködésével. A dolutegravir a fő keringő vegyület a plazmában; a változatlan hatóanyag renalis eliminációja csekély (az adag < 1%-a). A teljes *per os* adag 53%-a választódik ki változatlan formában a széklettel. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy csak részben származik-e a fel nem szívódott hatóanyagból, vagy az epével ürülő glukuronid-konjugátumból, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A teljes *per os* adag 32%-a választódik ki a vizelettel, amelyben főként a dolutegravir éter-glukuronidja (a teljes adag 18,9%-a), az N-dealkilezett metabolit (a teljes adag 3,6%-a) vagy a benzil-szénatom oxidációja útján keletkező metabolit (a teljes dózis 3,0%-a) található meg.

In vitro kísérletek azt mutatták, hogy a rilpivirin elsődlegesen a CYP3A rendszer által mediált oxidatív metabolizmuson esik át.

Gyógyszerkölsönhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P450 enzimeken, az (UGT)1A1, illetve UGT2B7 uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferázon, illetve a Pgp-transzportereken, BCRP-n, BSEP-en, OATP1B1-en, OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, MRP2-n vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást ($IC_{50} > 50$ mikroM) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, illetve a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

In vitro a dolutegravir nem volt szubsztrátja a humán OATP1B1-nek, OATP1B3-nek és OCT1-nek.

Elimináció

A dolutegravir terminális felezési ideje kb. 14 óra. A látszólagos *per os* clearance (CL/F) értéke populáció-farmakokinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegekben kb. 1 l/óra.

A rilpivirin terminális eliminációs felezési ideje kb. 45 óra. A ¹⁴C-rilpivirin egyszeri *per os* bevételét követően a székletből a radioaktivitás 85%-át, míg a vizeletből a 6,1%-át nyerték vissza. A székletben a beadott rilpivirin dózis átlagosan 25%-a volt kimutatható nem metabolizált formában. A vizeletben nem metabolizált rilpivirint csak nyomokban (a dózis < 1%-a) mutattak ki.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Sem a Juluca-t, sem az önállóan, de kombinációban adott dolutegravirt és rilpivirint nem vizsgálták gyermekeknél. Mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat, nincs az adagolásra vonatkozó javaslat gyermekek és serdülőkre vonatkozóan (lásd 4.2 pont).

A dolutegravir farmakokinetikája 10, antiretrovirális kezelésben már részesült HIV-1 fertőzésben szenvedő serdülőnél (12 - <18 éves, ≥ 40 kg tömegű) azt mutatta, hogy a naponta egyszer 50 mg *per os* dolutegravir adag olyan dolutegravir expozíciót eredményez, amely hasonló azon felnőttekéhez, akik szintén naponta egyszer 50 mg *per os* dolutegravirt kaptak. A farmakokinetikát 11, 6–12 éves gyermeknél értékelték, és ennek alapján a legalább 20 kg testtömegű betegeknek naponta egyszer 25 mg adott, és a legalább 30 kg testtömegű betegeknek naponta egyszer adott 35 mg dolutegravir expozícióját a felnőttekével hasonlónak találták.

A rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságai korábban antiretrovirális szerekkel még nem kezelt, HIV-1 fertőzött, naponta egyszer 25 mg rilpivirint kapó 36 serdülőkorú (12-től 18 év alatti) betegnél hasonlónak

voltak a korábban antiretrovirális szerekkel még nem kezelt, naponta egyszer 25 mg rilpivirint kapó felnőtteknél észleltekhez. A felnőtteknél megfigyelthez hasonlóan, a C213-vizsgálatban a testtömeg a gyermekgyógyászati betegeknél (33–93 ttkg) sem volt hatással a rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságaira.

Idősek

HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználó populáció-farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a dolutegravir és rilpivirin expozícióra. Farmakokinetikai adatok csak nagyon korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre 65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan.

Vesekárosodás

A változatlan hatóanyag renális clearance-e kis jelentőségű eliminációs utat képvisel a dolutegravir esetében. Egy vizsgálatban a dolutegravir farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) tanulmányozták, és egészséges kontrollszemélyekhez hasonlították. Súlyos vesekárosodás esetén a dolutegravir-expozíció kb. 40%-kal volt alacsonyabb. E csökkenés mechanizmusa nem ismert. A rilpivirin farmakokinetikáját nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A rilpivirin renális eliminációja elhanyagolható. Enyhe, illetve közepes vesekárosodásban nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség esetén a dolutegravir/rilpivirin óvatosan alkalmazandó, mert a rilpivirin plazmakoncentrációja emelkedhet a gyógyszer felszívódásának, eloszlásának és/vagy metabolizmusának a rendellenes veseműködés miatti megváltozása következtében. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a dolutegravir/rilpivirin kombinációja erős CYP3A-gátlóval csak akkor alkalmazható, ha az előny meghaladja a kockázatot. A dolutegravirt/rilpivirint nem vizsgálták dializált betegeken. Mivel a dolutegravir és a rilpivirin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolíthatók a hatóanyagok (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Mind a dolutegravirt, mind a rilpivirint elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy vizsgálatban egyszeri 50 mg dolutegravirt adtak 8 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (Child–Pugh B érték) betegnek és 8, tulajdonságaikban hasonló egészséges kontroll-személynek. Míg a dolutegravir plazma összkoncentráció hasonló volt, a plazmafehérjéhez nem kötött dolutegravir-expozícióban 1,5–2-szeres emelkedést figyeltek meg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél az egészséges kontrollszemélyekhez képest.

Egy rilpivirin vizsgálatban 8 enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A érték) szenvedő beteget hasonlítottak össze 8 illesztett kontrollszeméllyel, valamint 8 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteget (Child–Pugh B pontszám) szintén 8 illesztett kontrollszeméllyel. A rilpivirin többszörös adagolású expozíciója az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 47%-kal és a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 5%-kal volt magasabb. Azonban nem lehet kizárni a farmakológiai aktív, nem kötött rilpivirin-expozíció jelentős emelkedését közepesen súlyos májkárosodás esetén.

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A vagy B érték) nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A dolutegravir/rilpivirin óvatosan alkalmazandó közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél. A súlyos májkárosodás (Child–Pugh C érték) hatását a dolutegravir, illetve a rilpivirin farmakokinetikájára nem vizsgálták, így a dolutegravir/rilpivirin alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Nem

Az egyedi összetevőkkel végzett vizsgálatokból származó populáció farmakokinetikai analízisek azt mutatják, hogy a nemnek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir, illetve a rilpivirin farmakokinetikájára.

Rassz

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a dolutegravir és a rilpivirin farmakokinetikájában a rassz vonatkozásában.

Hepatitis B vagy C társfertőzés

Populáció-farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a hepatitis C-nek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir illetve rilpivirin expozícióra. A hepatitis B társfertőzésben vagy a hepatitis C fertőzésben szenvedő, hepatitis C vírusellenes kezelést igénylő betegeket kizárták a dolutegravir és rilpivirin kombinációval végzett vizsgálatokból.

Terhesség és szülést követő időszak

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir és rilpivirin kombináció terhesség alatt történő alkalmazására vonatkozóan. Az IMPAACT P1026 vizsgálatban napi egyszer 50 mg dolutegravirt kapó kis számú nőbetegtől származó korlátozott mennyiségű adat alapján a második trimeszterben a dolutegravir átlagos egyéni C_{max} értéke 26%-kal, AUC_{24h} értéke 37%-kal, C_{24h} értéke 51%-kal volt alacsonyabb a szülést követő időszakhoz képest, míg a harmadik trimeszterben a C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} értékek sorrendben 25%, 29% és 34%-kal voltak alacsonyabbak a szülést követő időszakhoz képest (lásd 4.6 pont)

A terhesség második trimeszterében naponta egyszer 25 mg rilpivirint kapó nők átlagos egyéni értékei az össz-rilpivirin C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} értékekre sorrendben 21%, 29% és 35%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követő időszakban. A harmadik trimeszterben a C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} értékek sorrendben 20%, 31% és 42%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követő időszakban (lásd 4.6 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Hosszú távú állatkísérletek során a dolutegravir nem bizonyult karcinogénnek, a rilpivirin viszont növelte a hepatocelluláris neopláziák előfordulását egereknél, de ez lehet fajspecifikus is.

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok

Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a dolutegravir átjutott a placentán.

A dolutegravir nem befolyásolta patkányoknál a hím és a nőstény fertilitást az 50 mg-os humán klinikai dózishoz tartozó AUC-expozícióhoz képest 33-szor magasabb expozíciónál.

A dolutegravir vemhes patkányoknak történő *per os* adagolása nem idézett elő anyai toxicitást, fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta kétszer 50 mg humán klinikai expozíció 38-szorosa).

A dolutegravir vemhes nyulaknak legfeljebb történő *per os* adagolása nem idézett elő fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az AUC alapján a naponta 50 mg humán klinikai expozíció 0,56-szorosa).

Rilpivirinnel patkányokon, illetve nyulakon végzett vizsgálatokban nem bizonyult teratogénnek, és nem igazoltak releváns embrionális vagy foetális toxicitást vagy a reprodukív működésre ható hatást, a naponta egyszer 25 mg-os javasolt humán dózishoz tartozó expozíciónál 15-ször, illetve 70-szer magasabb expozíciónál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit (E421)
magnézium-sztearát
mikrokristályos cellulóz

povidon (K29/32)
nátrium-keményítő-glikolát
nátrium-sztearil-fumarát
laktóz-monohidrát
kroszkarmellóz-nátrium
povidon K30
poliszorbát 20
szilikátos mikrokristályos cellulóz

Tabletta bevonat

polivinil-alkohol – részlegesen hidrolizált
titán-dioxid (E171)
makrogol (polietilénglikol)
talkum
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekbiztos polipropilén csavaros kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófóliával lezárt fehér színű HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. Csomagolásonként egy, 30 filmtablettát és nedvszívó anyagot tartalmazó tartály.

Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 db csomag × 30 db filmtabletta) filmtabletta. Minden 30 filmtablettát tartalmazó csomagolás tartalmaz nedvszívót.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. május 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (AZ ÖNÁLLÓ CSOMAGOLÁSOK ESETÉN)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Juluca 50 mg/25 mg filmtabletta
dolutegravir/rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium és 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1282/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

juluca

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ESETÉN – BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Juluca 50 mg/25 mg filmtabletta
dolutegravir/rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium és 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 × 30) tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1282/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

juluca

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL – A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Juluca 50 mg/25 mg filmtabletta
dolutegravir/rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium és 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában kereskedelmi forgalomba nem hozható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1282/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

juluca

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Juluca 50 mg/25 mg filmtabletta
dolutegravir/rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátrium és 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ViiV Healthcare BV

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Juluca 50 mg/25 mg filmtabletta dolutegravir/rilpivirin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Juluca és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Juluca szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Juluca-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Juluca-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Juluca és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Juluca egy olyan gyógyszer, amely a humán immunhiány vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgáló két hatóanyagot tartalmaz: dolutegravirt és rilpivirint. A dolutegravir az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek egyik csoportjába tartozik, amelyet *integráztatóknak (INI-knek)* neveznek, míg a rilpivirin a *nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlóknak (NNRTI-knek)* nevezett antiretrovirális gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Juluca-t 18 éves és ennél idősebb felnőttek HIV fertőzésének kezelésére használják, akik más antiretrovirális gyógyszert szednek, és a HIV-1 fertőzésük legalább 6 hónapja jól kontrollált. A Juluca kiválthatja a jelenleg szedett antiretrovirális gyógyszereit.

A Juluca alacsony szinten tartja a vírusok mennyiségét az Ön szervezetében. Ez segít fenntartani a vérben a CD4 sejtek számát. A CD4 sejtek a fehérvérsejtek egyik típusát jelentik, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy az Ön szervezete felvegye a harcot a fertőzésekkel szemben.

2. Tudnivalók a Juluca szedése előtt

Ne szedje a Juluca-t

- ha allergiás a dolutegravirra vagy rilpivirinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ne szedje a Juluca-t, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert ezek befolyással lehetnek a Juluca hatására:

- fampridin (dalfampridin néven is ismert, a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazzák);
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin (az epilepszia kezelésére és a görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek);
- rifampicin, rifapentin (bizonyos bakteriális fertőzések, pl. tuberkulózis (tbc) kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpa-gátló gyógyszerek, amelyeket a gyomorfekély, gyomorégés vagy a reflux betegség megelőzésére és kezelésére alkalmaznak);

- dexametazon (egyfajta kortikoszteroid, melyet többféle betegségben használnak, mint pl. gyulladásozó és allergiás reakciók) szájon át bevéve, vagy injekciós formában adva, kivétel az egyszeri adagban alkalmazott kezelés;
- orbáncfü-tartalmú készítmények (*Hypericum perforatum*) (depresszió kezelésére használt gyógynövénykészítmény).

Ha a fentiek közül bármelyiket szedi, érdeklődjön kezelőorvosától más lehetőség iránt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Túlérzékenységi reakciók

A Juluca dolutegravirt tartalmaz. A dolutegravir súlyos allergiás reakciót, úgynevezett túlérzékenységi reakciót okozhat. Önnek ismernie kell azon fontos jeleket és tüneteket, amelyekre oda kell figyelnie, mielőtt a Juluca-t szedi.

→ **Olvassa el az információkat** a betegtájékoztató 4. pontjában lévő „Túlérzékenységi reakciók” című fejezetben.

Májbetegségek, beleértve a hepatitisz B-t és/vagy a hepatitisz C-t

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban volt vagy jelenleg is van **májbetegsége**, beleértve a hepatitisz B-t és/vagy C-t. Kezelőorvosa lehet, hogy megvizsgálja, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert.

Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- fertőzések és gyulladások tünetei;
- ízületi fájdalom, ízületi merevség és csontrendszeri problémák.

Önnek ismernie kell azon fontos jeleket és tüneteket, amelyekre oda kell figyelnie, mielőtt a Juluca-t szedi.

→ **Olvassa el az „Egyéb lehetséges mellékhatások” részt a betegtájékoztató 4. pontjában.**

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmas 18 év alatti gyermekek és serdülők kezelésére, mert ezeknél a betegeknél még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Juluca

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Juluca-t tilos együtt szedni bizonyos gyógyszerekkel (lásd a „Ne szedje a Juluca-t” korábbi részt a 2. pontban).

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Juluca hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki. A Juluca úgyszintén befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- metformin, amelyet **cukorbetegség** kezelésére alkalmaznak;
- gyógyszerek, amelyek életveszélyes szívritmuszavart (*torsade de pointes*) okozhatnak. Mivel több különböző gyógyszer is okozhat ilyen állapotot, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos ebben;
- **savlekötő** (antacid) gyógyszerek, amelyeket **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére alkalmaznak. **Ne szedjen savlekötőt** a Juluca bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 4 órán át a bevitelét követően (lásd a 3. pontot is, „Hogyan kell szedni a Juluca-t?”);
- **a kalciumpótlókat, vaspótlókat és multivitaminokat** étkezés közben a Juluca-val egyidőben kell bevenni. Amennyiben nem tudja a Juluca-val egyidőben bevenni ezeket az étrendkiegészítőket, **ne**

vegyen be kalciumpótlót, vaspótlót vagy multivitamint a Juluca bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 4 órán át azután (lásd a 3. pontot is, „Hogyan kell szedni a Juluca-t?”);

- **H₂-receptor gátlóknak** nevezett gyógyszerek (mint például a cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin), amelyeket a gyomor- vagy a **nyombélfekély** kezelésére, vagy a **reflux betegség által okozott gyomorégés** enyhítésére alkalmaznak. **Ne vegyen be ilyen típusú gyógyszert** a Juluca bevétele előtti 12 órában, vagy legalább 4 órán át azután (lásd a 3. pontot is, „Hogyan kell szedni a Juluca-t?”);
- **HIV-fertőzés** kezelésére szolgáló bármilyen gyógyszer;
- rifabutin, amelyet a tuberkulózis (tbc) és egyéb **bakteriális fertőzések** ellen alkalmaznak. Amennyiben Ön rifabutint szed, a kezelőorvosa a HIV-fertőzése kezelésére lehet, hogy kiegészítő rilpivirin adagot fog előírni (lásd a 3. pontot is, „Hogyan kell szedni a Juluca-t?”);
- artemeter/lumefantrin, amelyet a **malária** megelőzésére használnak;
- klaritromicin és eritromicin, amelyeket **bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmaznak;
- metadon, amelyet ópiát-függőség kezelésére alkalmaznak);
- dabigatrán-etexilát, amelyet a **véralvadás** szabályzására alkalmaznak.

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha ezek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek gyakoribb ellenőrző vizsgálatokra van szüksége.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

→ **A Juluca alkalmazása nem javasolt.** Kérdéseivel **forduljon kezelőorvosához.**

A Juluca teherbe esés idején vagy a várandósság első hat hetében történő szedése növelheti egy bizonyos típusú veleszületett rendellenesség, a velőcsőzáródási rendellenesség, mint például a nyitott gerinc (a gerincvelő fejlődési rendellenessége) kockázatát is.

Ha fennáll Önnél a teherbe esés lehetősége a Juluca szedése alatt:

→ **Forduljon kezelőorvosához** és beszélje meg vele, hogy szükség van-e fogamzásgátlásra, mint például óvszer vagy tabletták alkalmazására.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha teherbe esett vagy gyermeket szeretne. Ebben az esetben kezelőorvosa felülvizsgálja a kezelését. Ne hagyja abba a Juluca szedését a kezelőorvossal folytatott konzultáció nélkül, mivel ez árthat Önnek és születendő gyermekének.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A Juluca egyik összetevője, a dolutegravir, kis mennyiségben átjuthat az Ön anyatejébe. Nem ismert, hogy a másik összetevő, a rilpivirin, átjuthat-e az Ön anyatejébe.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Juluca szédülést, fáradtságot vagy álmoságot okozhat, és lehetnek egyéb mellékhatásai is, amelyek csökkentik az Ön éberségét.

→ Ne vezessen, és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy Önre nincs ilyen hatással a készítmény.

A Juluca laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Juluca-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Juluca ajánlott adagja **naponta egyszer egy tablettát**. A Juluca-t **étkezés közben kell bevenni**. Az ételnek fontos szerepe van abban, hogy a gyógyszer megfelelő szintet érjen el az Ön szervezetében. Önmagában egy fehérjében dús folyékony táplálékkiegészítő nem helyettesíti az étkezést.
- Biztosítandó, hogy a teljes adag bevitelre kerüljön, nem szabad szétrágni, összetörni vagy eltörni a tablettát.

Rifabutin

A rifabutin, amely bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer, csökkentheti a Juluca mennyiségét az Ön szervezetében, és ezáltal csökkentheti a hatásosságát.

Ha Ön rifabutint szed, kezelőorvosa lehet, hogy kiegészítő rilpivirin adagot fog előírni. A rilpivirint a Juluca-val egyidőben vegye be.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a rifabutin Juluca-val történő szedésével kapcsolatban.

Savlekötő (antacid) gyógyszerek

Az emésztési zavarok és gyomorégés kezelésére alkalmazott savlekötők megakadályozhatják azt, hogy a Juluca felszívódjon az Ön szervezetébe, és így csökkenthetik a hatásosságát.

Ne vegyen be savlekötőt a Juluca bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 4 órán át a bevitelét követően.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a savlekötők Juluca-val történő szedésével kapcsolatban.

Kalciumpótlók, vaspótlók és multivitaminok

A kalciumpótlók, vaspótlók és multivitaminok megakadályozhatják azt, hogy a Juluca felszívódjon az Ön szervezetébe, és így csökkenthetik a hatásosságát.

A kalciumpótlókat, vaspótlókat és multivitaminokat a Juluca-val egyidőben kell bevenni. A Juluca-t étkezés közben kell bevenni.

Amennyiben nem tudja a Juluca-val egyidőben bevenni ezeket az étrendkiegészítőket, ne vegyen be kalciumpótlót, vaspótlót vagy multivitamint a Juluca bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 4 órán át a bevitelt követően.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a kalciumpótlók, vaspótlók, multivitaminok Juluca-val történő szedésével kapcsolatban.

H₂-receptor gátlók (mint például a cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin)

A H₂-receptor gátló gyógyszerek megakadályozhatják azt, hogy a Juluca felszívódjon az Ön szervezetébe, és így csökkenthetik a hatásosságát.

Ne vegyen be ilyen típusú gyógyszert a Juluca bevétele előtti 12 órában, vagy legalább 4 órán át a bevitelét követően.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért ezen gyógyszerek Juluca-val történő szedésével kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Juluca-t vett be

Ha túl sok Juluca tablettát vett be, **haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez**. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Juluca dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Juluca-t

Ha a Juluca szokásos bevételi időpontja után 12 órán belül eszébe jut, a lehető leghamarabb vegye be a tablettát. A Juluca tablettát étkezés közben kell bevenni. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. Ha több mint 12 óra elteltével veszi észre, hagyja ki ezt az adagot, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

→ **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

Ha a Juluca bevitelét követő 4 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát étkezés közben. Ha a Juluca bevétele után több mint 4 órával hány, akkor a soron következő adag előtt nem szükséges bevennie egy másik tablettát.

Ne hagyja abba a Juluca szedését kezelőorvosa erre vonatkozó javaslata nélkül

Szedje ezt a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa javasolja. Csak akkor hagyja abba a gyógyszer szedését, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek, **ezért nagyon fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát bármely, az egészségi állapotát érintő változásról.**

Allergiás reakciók

A Juluca dolutegravirt tartalmaz. A dolutegravir súlyos allergiás reakciót, úgynevezett túlérzékenységi reakciót okozhat. Ez nem gyakori reakció (100 beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhat elő) a dolutegravirt szedő betegeknél. Ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- bőrkiütés,
- magas testhőmérséklet (láz),
- energiahány (fáradtság),
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (*angioödéma*), amely légzési nehézséget okoz,
- izom- vagy ízületi fájdalom.

→ **Azonnal forduljon orvoshoz!** Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy máj-, vese, illetve vérvizsgálatokat végez, és arra utasíthatja Önt, hogy hagyja abba a Juluca szedését.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek **10 betegből több mint 1-et** érinthet:

- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés,
- hányinger,
- alvászavar (álmatlanság).

Nagyon gyakori mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal kimutathatóak:

- a májenzimek (aminotranszferázok) szintjének emelkedése,
- a koleszterinszint emelkedése,
- a hasnyálmirigy eredetű amiláz (egy emésztőenzim) szintjének emelkedése.

Gyakori mellékhatások

Ezek **10 betegből legfeljebb 1-et** érinthet:

- étvágytalanság,
- bőrkiütés,
- viszketés (*pruritusz*),
- hányás,
- gyomorfájás vagy gyomorpanaszok,
- testtömeg-növekedés,
- bélgázképződés (puffadás),
- álmoságérzés,
- alvászavar,
- szokatlan álmok,
- energiahány (fáradtság),
- depresszió (mély levertségérzés, alacsony önértékelés érzése),
- nyomott hangulat,

- szorongás,
- szájszárazság.

Gyakori mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal kimutathatóak:

- az izom által termelt enzimek (kreatin-foszfokináz) emelkedett szintje,
- a vérlemezék (a véralvadásban játszanak szerepet) számának csökkenése,
- alacsony fehérvérsejtszám,
- hemoglobinszint-csökkenés,
- trigliceridszint- (egyfajta vérsír) emelkedés,
- lipázsztint- (egyfajta emésztőenzim, amely a zsírokat bontja le) emelkedés,
- bilirubinszint (egy májfunkciós érték) emelkedése a vérben.

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 betegből legfeljebb 1-et** érinthet:

- allergiás (túlérzékenységi) reakciók (lásd az „Allergiás reakciók” részt fentebb ebben a pontban),
- májgyulladás (*hepatitisz*),
- öngyilkossági gondolatok és öngyilkos viselkedés (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma),
- pánikroham,
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom.

Ritka mellékhatások

Ezek **1000 betegből legfeljebb 1-et** érinthet:

- májelégtelenség (ennek jelei közé tartozik a bőr és szemfehérje besárgulása vagy a szokatlanul sötét színű vizelet),
- öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma)

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha bármilyen mentális problémát tapasztal (lásd fentebb az egyéb mentális problémákat is).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások

A rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg a gyakorisága:

- gyulladás vagy fertőzés okozta panaszok vagy tünetek, például láz, hidegrázás, verejtékezés (*immunrekonstitúciós szindróma*).

Egyéb lehetséges mellékhatások

A kombinációs HIV-elleni kezelésben részesülő betegeknél egyéb mellékhatások is előfordulhatnak.

A fertőzés és a gyulladás tünetei

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunistá fertőzések*). Fertőzések tünetei jelenhetnek meg régi, rejtett fertőzések újbóli fellángolása miatt, amikor a szervezet felveszi a harcot velük szemben. A tünetek között rendszerint előfordul a **láz**, valamint az alábbiak némelyike:

- fejfájás,
- gyomorfájás,
- nehézlégzés.

Ritkán, ahogyan az immunrendszer megerősödik, megtámadhatja a test saját egészséges szöveteit is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei akár több hónappal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. Ennek tünetei az alábbiak lehetnek:

- szívdobogásérzés (gyors vagy szabálytalan szívverés) vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer),
- a kezekben és a lábakban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed.

Ha Önnél fertőzés tünetei jelennek meg, vagy a fentiek közül bármelyik tünetet észleli:

→ **Azonnal forduljon kezelőorvosához.** Ne szedjen a fertőzés kezelésére más gyógyszert kezelőorvosa tanácsa nélkül.

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha az immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

Az oszteonekrózis jelei közé tartoznak:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

→ **Mondja el kezelőorvosának.**

A testtömegre, vérzsírokra és vércukorra gyakorolt hatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Juluca-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Ne távolítsa el a nedvszívó anyagot.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Juluca?

- A készítmény hatóanyaga a dolutegravir és a rilpivirin. 50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mannit (E421), magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, povidon (K29/32), nátrium-keményítő-glikolát, nátrium-sztearil-fumarát, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium,

povidon (K30), poliszorbát 20, szilikátos mikrokristályos cellulóz, polivinil-alkohol – részlegesen hidrolizált, titán-dioxid (E171), makrogol (polietilén-glikol), talkum, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172). Lásd a „Ne szedje a Juluca-t” és „A Juluca laktózt tartalmaz” című részeket a 2. pontban.

- A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Milyen a Juluca külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Juluca rózsaszínű, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „SV J3T” mélynyomású jelzéssel ellátva.

A filmtabletták gyermekbiztos kupakkal lezárt tartályban kerülnek forgalomba.

A tartály 30 db filmtablettát tartalmaz, valamint nedvszívó anyagot a nedvességtartalom csökkentése céljából. A tartály felbontása után tartsa a nedvszívó anyagot a tartályban, ne távolítsa azt el.

90 db filmtablettát (3 db csomag × 30 db filmtabletta) tartalmazó gyűjtőcsomagolás is létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.