

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Juluca 50 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 52 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružové, oválne, bikonvexné tablety, približne 14 x 7 mm, s označením „SV J3T” na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juluca je indikovaná na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) dospelým, ktorí sú virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) na stabilnom antiretrovírusovom režime aspoň šesť mesiacov, ktorí nemajú v anamnéze virologické zlyhanie a ktorí nemajú preukázanú alebo suspektnú rezistenciu na akýkoľvek nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy ani na inhibítor integrázy (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dolutegravir/rilpivirín majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Julucy je jedna tableta jedenkrát denne. Tableta sa musí užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

V prípadoch, ak je indikované ukončenie podávania alebo úprava dávky jedného z liečiv, sú k dispozícii jednozložkové lieky obsahujúce dolutegravir alebo rilpivirín (pozri časť 4.5). V týchto prípadoch si má lekár prečítať súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Vynechané dávky

Ak pacient vynechá dávku Julucy, má užiť vynechanú dávku s jedlom čo najskôr, za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 12 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a má pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 4 hodín od užitia dolutegraviru/rilpivirínu, má užiť dodatočnú tabletu dolutegraviru/rilpivirínu s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia dolutegraviru/rilpivirínu, nie je potrebné, aby užil dodatočnú dávku dolutegraviru/rilpivirínu, a má užiť až ďalšiu plánovanú dávku vo zvyčajnom čase.

Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Julucy u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Nepreukázalo sa, že starší pacienti potrebujú odlišnú dávku ako mladší dospelí pacienti (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek sa má dolutegravir/rilpivirín používať opatrne, pretože plazmatické koncentrácie rilpivirínu sa môžu sekundárne zvýšiť v dôsledku renálnej dysfunkcie (pozri časti 4.5 a 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa osôb podstupujúcich dialýzu, i keď sa neočakáva, že hemodialýza alebo peritoneálna dialýza ovplyvnia expozíciu dolutegraviru alebo rilpivirínu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má dolutegravir/rilpivirín používať s opatrnosťou. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), preto sa použitie dolutegraviru/rilpivirínu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Julucy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Juluca sa musí užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Odporúča sa prehltnúť filmom obalenú tabletu vcelku a zapíť vodou. Tableta sa nemá žuť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s nasledujúcimi liekmi:

- fampridín (známy aj ako dalfampridín);
- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín;
- rifampicín, rifapentín;
- inhibitory protónovej pumpy, ako napríklad omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- dexametazón podávaný systémovo, s výnimkou liečby jednorazovou dávkou;
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti

Pri podávaní dolutegraviru boli hlásené reakcie z precitlivenosti a boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmami a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky reakcií z precitlivenosti (ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov, horúčkou, celkovou malátnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, rankami v ústach, konjunktivitídou, opuchom tváre, eozinofiliou, angioedémom), podávanie dolutegraviru/rilpivirínu sa má ihneď ukončiť. Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečeňových aminotransferáz a bilirubínu. Oddialenie ukončenia liečby dolutegravirom/rilpivirínom po objavení sa precitlivenosti môže viesť k život ohrozujúcej alergickej reakcii.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy a telesnú hmotnosť, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Kardiovaskulárny systém

Rilpivirín podávaný v supratherapeutických dávkach (75 a 300 mg jedenkrát denne) sa spájal s predĺžením QTc intervalu na elektrokardiograme (EKG) (pozri časti 4.5 a 5.1). Rilpivirín podávaný v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne nie je spájaný s klinicky významným vplyvom na QTc. Pri používaní dolutegraviru/rilpivirínu sa má postupovať opatrne, ak sa podáva súbežne s liekmi so známym rizikom vyvolania Torsade de Pointes.

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že dolutegravir/rilpivirín nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, bisfosfonátov, konzumácie alkoholu, závažnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Pacienti s hepatitídou B alebo C

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B. Lekári sa majú riadiť aktuálnymi odporúčaniami pre liečbu infekcie HIV u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B. K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy C. U pacientov liečených dolutegravírom a rilpivirínom, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy C, bol pozorovaný vyšší výskyt vzostupov biochemických parametrov pečene (1. stupňa závažnosti) v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli súbežne infikovaní. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie funkcie pečene.

Interakcie s inými liekmi

Dolutegravir/rilpivirín sa nemá podávať s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu infekcie HIV (pozri časť 4.5).

Juluca sa nemá podávať so žiadnym iným liekom obsahujúcim dolutegravir alebo rilpivirín okrem prípadu súbežného podávania s rifabutínom (pozri časť 4.5).

Antagonisti H₂-receptorov

Dolutegravir/rilpivirín sa nemá podávať súbežne s antagonistami H₂-receptorov. Tieto lieky sa odporúča podávať 12 hodín pred užitím alebo 4 hodiny po užití dolutegraviru/rilpivirínu (pozri časť 4.5).

Antacidá

Dolutegravir/rilpivirín sa nemá podávať súbežne s antacidami. Tieto lieky sa odporúča podávať 6 hodín pred užitím alebo 4 hodiny po užití dolutegraviru/rilpivirínu (pozri časť 4.5).

Výživové doplnky a multivitamíny

Výživové doplnky s obsahom vápnika alebo železa, alebo multivitamíny sa majú podávať súbežne s dolutegravirom/rilpivirínom a s jedlom. Ak výživové doplnky s obsahom vápnika alebo železa, alebo multivitamíny nie je možné užívať súbežne s dolutegravirom/rilpivirínom, tieto výživové doplnky sa odporúča podávať 6 hodín pred užitím alebo 4 hodiny po užití dolutegraviru/rilpivirínu (pozri časť 4.5).

Metformín

Dolutegravir zvýšil koncentrácie metformínu. Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru/rilpivirínu s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia (pozri časť 4.5). Metformín sa eliminuje obličkami, a preto je dôležité kontrolovať funkciu obličiek, ak sa podáva súbežne s dolutegravirom/rilpivirínom. Táto kombinácia môže zvýšiť riziko vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (štádium 3a, klírens kreatinínu [CrCl] 45 - 59 ml/min) a pri jej podávaní sa odporúča opatrnosť. Má sa dôsledne zvážiť zníženie dávky metformínu.

Syndróm imunitnej rekonštitúcie

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú retinitída spôsobená *Cytomegalovirus*, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou reaktíviou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Pomocné látky

Juluca obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Juluca je určená na použitie ako kompletný režim liečby infekcie HIV-1 a nemá sa podávať s inými antiretrovirusovými liekmi na liečbu infekcie HIV. Z tohto dôvodu nie sú poskytnuté informácie týkajúce sa liekových interakcií s inými antiretrovirusovými liekmi. Juluca obsahuje dolutegravir a rilpivirín, preto sú akékoľvek interakcie zistené pri týchto liečivách relevantné pre Julucu. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku dolutegraviru a rilpivirínu

Dolutegravir sa eliminuje hlavne metabolizmom sprostredkovaným uridíndifosfát-glukuronozyltransferázou (UGT)1A1. Dolutegravir je taktiež substrátom UGT1A3, UGT1A9, enzýmu (CYP)3A4 cytochrómu P450, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP); preto lieky, ktoré indukujú tieto enzýmy, môžu znižovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru a znižovať terapeutický účinok dolutegraviru (pozri tabuľku 1). Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu

a iných liekov, ktoré inhibujú tieto enzýmy, môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru (pozri tabuľku 1).

Absorpciu dolutegraviru znižujú niektoré antacidy (pozri tabuľku 1).

Rilpivirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A. Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, preto môžu ovplyvniť klírens rilpivirínu (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s liekmi, ktoré indukujú CYP3A, môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám rilpivirínu, čo môže znížiť terapeutický účinok dolutegraviru/rilpivirínu (pozri tabuľku 1). Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám rilpivirínu (pozri tabuľku 1). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek sa má kombinácia dolutegraviru/rilpivirínu so silným inhibítorom CYP3A používať, iba ak prínos prevyšuje riziko (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s liekmi, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám rilpivirínu, čo by eventuálne mohlo znížiť terapeutický účinok dolutegraviru/rilpivirínu.

Vplyv dolutegraviru a rilpivirínu na farmakokinetiku iných liekov

Na základe údajov získaných *in vivo* a/alebo *in vitro* sa neočakáva, že dolutegravir ovplyvňuje farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi nejakého významného enzýmu alebo transportéra, ako napríklad CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (viac informácií, pozri časť 5.2).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval renálny transportér 2 organických kationov (organic cation transporter 2, OCT2) a efluxný transportér MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1). V podmienkach *in vivo* bol u pacientov pozorovaný 10 - 14 % pokles klírensu kreatinínu (vylúčené množstvo závisí od transportu OCT2 a MATE1). V podmienkach *in vivo* dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OCT2 a/alebo MATE1 (napr. fampridín [známy aj ako dalfampridín], metformín) (pozri tabuľku 1 a časti 4.3 a 4.4).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval transportéry organických aniónov OAT1 a OAT3, ktoré sú zodpovedné za vychytávanie v obličkách. Na základe nedostatočného účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibícia OAT1 *in vivo* nepravdepodobná. Inhibícia OAT3 *in vivo* sa nesledovala. Dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OAT3.

Nie je pravdepodobné, že rilpivirín podávaný v dávke 25 mg jedenkrát denne má klinicky významný vplyv na expozíciu liekov metabolizovaných prostredníctvom enzýmov CYP.

V podmienkach *in vitro* rilpivirín inhibuje P-gp (IC_{50} je 9,2 $\mu\text{mol/l}$). V klinickej štúdii rilpivirín významne neovplyvnil farmakokinetiku digoxínu. Nedá sa však úplne vylúčiť, že rilpivirín môže zvýšiť expozíciu iných liekov transportovaných P-gp, ktoré sú citlivejšie na inhibíciu P-gp v čreve, napr. dabigatranetexilát.

Rilpivirín je *in vitro* inhibítor transportéra MATE-2K s $IC_{50} < 2,7 \text{ nmol/l}$. Klinické dôsledky tohto zistenia v súčasnosti nie sú známe.

Tabuľka interakcií

Vybrané preukázané a teoretické interakcie medzi dolutegravirom, rilpivirínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1.

(zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „ C_{max} “, minimálna pozorovaná koncentrácia ako „ C_{min} “, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „ C_{tr} “).

Tabuľka 1: Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antivírusové liečivá		
Tenofovir dizoproxyl/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Tenofovir dizoproxyl/ rilpivirín ^{1,2}	Rilpivirín AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Tenofovir AUC ↑ 23 % C _{min} ↑ 24 % C _{max} ↑ 19 %	
Tenofovir alafenamid/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Tenofovir alafenamid/ rilpivirín ¹	Rilpivirín ↔	
Lamivudín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Lamivudín/rilpivirín	Rilpivirín ↔ (Nesledovalo sa)	
Entekavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Entekavir/rilpivirín	Rilpivirín ↔ (Nesledovalo sa)	
Daklatasvir/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Daklatasvir/ rilpivirín	Rilpivirín ↔	
Simeprevir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Simeprevir/rilpivirín	Rilpivirín ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25 % C _{max} ↔	

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	Simeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10 %	
Sofosbuvir/ dolutegravir ¹ Sofosbuvir/rilpivirín	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa) Rilpivirín ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21 % Metabolit GS-331007 sofosbuviru ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Ledipasvir/sofosbuvir/ dolutegravir ¹ Ledipasvir/sofosbuvir/ rilpivirín	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa) Rilpivirín ↔ AUC ↓ 5 % C _{min} ↓ 7 % C _{max} ↓ 3 % Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2 % C _{min} ↑ 2 % C _{max} ↑ 1 % Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5 % C _{max} ↓ 4 % Metabolit GS-331007 sofosbuviru ↔ AUC ↑ 8 % C _{min} ↑ 10 % C _{max} ↑ 8 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir ¹ Sofosbuvir/ velpatasvir/rilpivirín	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa) Rilpivirín ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Metabolit GS-331007 sofosbuviru ↔ AUC ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	$C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Velpatasvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$	
Ribavirín/dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Ribavirín/rilpivirín	Rilpivirín $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa)	
Iné liečivá		
Antiarytmiká		
Digoxín/dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Digoxín/rilpivirín ¹	Rilpivirín $\leftrightarrow$ Digoxín AUC $\leftrightarrow$ C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	
Antikonvulzíva		
Karbamazepín/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_{τ} ↓ 73 %	Induktory metabolických enzýmov môžu významne znížiť plazmatické koncentrácie dolutegraviru/rilpivirínu, čo vedie k strate terapeutického účinku. Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s týmito induktormi metabolických enzýmov je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Karbamazepín/ rilpivirín	Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A).	
Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbital/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nesledovalo sa. Očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne.	Induktory metabolických enzýmov môžu významne znížiť plazmatické koncentrácie dolutegraviru/rilpivirínu, čo vedie k strate terapeutického účinku. Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s týmito induktormi metabolických enzýmov je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbital/rilpivirín	Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A).	
Azolové antimykotiká		
Ketokonazol/ dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Ketokonazol/ rilpivirín ^{1,2}	Rilpivirín AUC ↑ 49 % C_{min} ↑ 76 % C_{max} ↑ 30 % (inhibícia enzýmov CYP3A). Ketokonazol AUC ↓ 24 % C_{min} ↓ 66 % C_{max} ↔ (indukcia CYP3A v dôsledku vysokej dávky rilpivirínu použitej v štúdií).	
Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol/ dolutegravir Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol/rilpivirín	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa) Rilpivirín ↑ Nesledovalo sa. Môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu (inhibícia enzýmov CYP3A).	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Rastlinné lieky</i>		
Ľubovník bodkovaný/ dolutegravir Ľubovník bodkovaný/ rilpivirín	Dolutegravir ↓ Nesledovalo sa. Očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne. Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A).	Súbežné podávanie môže spôsobiť významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu. To môže viesť k strate terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirínu. Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s ľubovníkom bodkovaným je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Blokátory draslíkových kanálov</i>		
Fampridín (známy aj ako dalfampridín)/ dolutegravir	Fampridín ↑	Súbežné podávanie dolutegraviru môže zapríčiniť záchvaty kŕčov z dôvodu zvýšenej plazmatickej koncentrácie fampridínu spôsobenej inhibíciou transportéra OCT2; súbežné podávanie sa nesledovalo. Súbežné podávanie fampridínu s dolutegravirom/rilpivirínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Inhibítory protónovej pumpy		
Omeprazol Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Súbežné podávanie môže významne znížiť plazmatickú koncentráciu rilpivirínu. To môže viesť k strate terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirínu. Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s inhibítormi protónovej pumpy je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Omeprazol/ rilpivirín ^{1,2}	Rilpivirín AUC ↓ 40 % C _{min} ↓ 33 % C _{max} ↓ 40 % (znížená absorpcia v dôsledku zvýšenia hodnoty pH v žalúdku).	
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol/ rilpivirín	Omeprazol AUC ↓ 14 % C _{min} NA C _{max} ↓ 14 % Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia v dôsledku zvýšenia hodnoty pH v žalúdku).	
Antagonisty H ₂ -receptorov		
Famotidín Cimetidín Nizatidín Ranitidín/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Kombinácia dolutegraviru/rilpivirínu a antagonistov H ₂ -receptorov sa má používať zvlášť opatrne. Majú sa používať iba antagonisy H ₂ -receptorov, ktoré sa môžu podávať jedenkrát denne.
Famotidín/rilpivirín ^{1,2} 40 mg jednorazová dávka užitá 12 hodín pred užitím rilpivirínu	Rilpivirín AUC ↓ 9 % C _{min} NA C _{max} ↔	Antagonisty H ₂ -receptorov sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania dolutegraviru/rilpivirínu (minimálne 4 hodiny po užití alebo 12 hodín pred užitím).
Famotidín/rilpivirín ^{1,2} 40 mg jednorazová dávka užitá 2 hodiny pred užitím rilpivirínu	Rilpivirín AUC ↓ 76 % C _{min} NA C _{max} ↓ 85 % (znížená absorpcia v dôsledku zvýšenia hodnoty pH v žalúdku).	
Famotidín/rilpivirín ^{1,2} 40 mg jednorazová dávka užitá 4 hodiny	Rilpivirín	

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
pred užitím rilpivirínu Cimetidín Nizatidín Ranitidín/rilpivirín	AUC ↑ 13 % C _{min} NA C _{max} ↑ 21 % Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia v dôsledku zvýšenia hodnoty pH v žalúdku).	
Antacidá a výživové doplnky		
Antacidá (napr. s obsahom hydroxidu hlinito-horečnatého a/alebo uhličitanu vápenatého)/dolutegravir ¹ Antacidá (napr. s obsahom hydroxidu hlinito-horečnatého a/alebo uhličitanu vápenatého)/rilpivirín	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny). Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu (znížená absorpcia v dôsledku zvýšenia hodnoty pH v žalúdku).	Kombinácia dolutegraviru/rilpivirínu a antacid sa má používať zvlášť opatrne. Antacidá sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania dolutegraviru/rilpivirínu (minimálne 6 hodín pred užitím alebo 4 hodiny po užití).
Výživové doplnky s obsahom vápnika/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny).	Kombinácia dolutegraviru/rilpivirínu a výživových doplnkov sa má používať zvlášť opatrne. Výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny sa majú podávať súbežne s dolutegravirom/rilpivirínom a s jedlom. Ak výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny nie je možné užívať súbežne s dolutegravirom/rilpivirínom, tieto výživové doplnky sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania dolutegraviru/rilpivirínu (minimálne 6 hodín pred užitím alebo 4 hodiny po užití).
Výživové doplnky s obsahom železa/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny).	
Multivitamín/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny).	
Kortikosteroidy		
Prednizón/dolutegravir ¹ Prednizón/rilpivirín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	Rilpivirín ↔ (Nesledovalo sa)	
Dexametazón/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Súbežné podávanie môže spôsobiť významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu. To môže viesť k strate terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirínu. Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s dexametazónom podávaným systémovo je kontraindikované (s výnimkou jednorazovej dávky) (pozri časť 4.3). Majú sa zvážiť alternatívne lieky, najmä, ak sa majú používať dlhodobo.
Dexametazón/ rilpivirín (podávaný systémovo, s výnimkou použitia jednorazovej dávky)	Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu závislé od dávky (indukcia enzýmov CYP3A).	
<i>Antidiabetiká</i>		
Metformín/ dolutegravir ¹	Metformín ↑ AUC ↑ 79 % C _{min} NA C _{max} ↑ 66 %	Pri začatí a po ukončení súbežného podávania dolutegraviru/rilpivirínu s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť úprava dávky metformínu, ak sa podáva súbežne s dolutegravirom, kvôli zvýšenému riziku vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zvýšenej koncentrácie metformínu (pozri časť 4.4).
Metformín/rilpivirín ¹	Metformín AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antimykobakteriálne lieky</i>		
Rifampicín/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A).	Súbežné podávanie môže spôsobiť významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu. To môže viesť k strate terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirínu. Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s rifampicínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifampicín/rilpivirín ^{1,2}	Rilpivirín AUC ↓ 80 % C _{min} ↓ 89 % C _{max} ↓ 69 % (indukcia enzýmov CYP3A). Rifampicín AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicín AUC ↓ 9 % C _{min} NA C _{max} ↔	
Rifabutín/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A).	Súbežné podávanie pravdepodobne spôsobí významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A). Ak sa Juluca podáva súbežne s rifabutínom, má sa užívať dodatočná 25 mg tableta rilpivirínu denne v rovnakom čase ako Juluca, počas trvania súbežného podávania rifabutínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma
Rifabutín/rilpivirín ¹	Rifabutín	

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
300 mg jedenkrát denne ²	AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutín AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	rilpivirínu, pozri časť 4.2).
300 mg jedenkrát denne (+ rilpivirín 25 mg jedenkrát denne)	Rilpivirín AUC ↓ 42 % C _{min} ↓ 48 % C _{max} ↓ 31 %	
300 mg jedenkrát denne (+ rilpivirín 50 mg jedenkrát denne)	Rilpivirín AUC ↑ 16 %* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43 %* * v porovnaní s rilpivirínom 25 mg jedenkrát denne (indukcia enzýmov CYP3A).	
Rifapentín/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa)	Súbežné podávanie môže spôsobiť významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu. To môže viesť k strate terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A). Súbežné podávanie dolutegraviru/rilpivirínu s rifapentínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifapentín/rilpivirín	Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakávajú sa významné poklesy plazmatických koncentrácií rilpivirínu.	
<i>Antimalariká</i>		
Artemeter/ lumefantrín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Kombinácia dolutegraviru/rilpivirínu a artemeteru/lumefantrínu sa má používať s opatnosťou.
Artemeter/ lumefantrín/rilpivirín	Rilpivirín ↓ Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia rilpivirínu (indukcia enzýmov CYP3A).	
Atovakvón/proguanil/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Atovakvón/proguanil/ rilpivirín	Rilpivirín ↔ (Nesledovalo sa).	
<i>Makrolidové antibiotiká</i>		
Klaritromycín Erytromycín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Ak je to možné, má sa zvážiť alternatíva, ako napríklad azitromycín.
Klaritromycín	Rilpivirín ↑	

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Erytromycín/rilpivirín	Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia rilpivirínu (inhibícia enzýmov CYP3A).	
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylestradiol (EE) ¹ a norelgestromín (NGMN) ¹ /dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir ani rilpivirín nezmenili plazmatické koncentrácie etinylestradiolu a norelgestromínu (dolutegravir) či noretindronu (rilpivirín) v klinicky významnom rozsahu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív, ak sa podávajú súbežne s Julucou.
Etinylestradiol (EE) ¹ a noretindron ¹ /rilpivirín	Rilpivirín ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17 % Noretindron ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *na základe historických kontrol.	
<i>Analgetiká</i>		
Metadón/ dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ Metadón ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, ak sa začína súbežné podávanie metadónu a dolutegraviru/rilpivirínu. Odporúča sa však sledovanie klinického stavu, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby metadónom.
Metadón/rilpivirín ¹	Rilpivirín: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-) metadón: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % * na základe historických kontrol.	
Paracetamol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Paracetamol/ rilpivirín ^{1,2}	Rilpivirín AUC ↔	

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	$C_{min} \uparrow 26 \%$ $C_{max} \leftrightarrow$ Paracetamol AUC $\leftrightarrow$ C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	
Antikoagulancia		
Dabigatranetexilát/ dolutegravir Dabigatranetexilát/ rilpivirín	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa) Rilpivirín $\leftrightarrow$ Nesledovalo sa. Dabigatranetexilát $\uparrow$ Nedá sa vylúčiť riziko vzostupov plazmatických koncentrácií dabigatranu (inhibícia P-gp v čreve).	Kombinácia dolutegraviru/rilpivirínu a dabigatranetexilátu sa má používať s opatrnosťou.
Inhibitory HMG CO-A reduktázy		
Atorvastatín/ dolutegravir Atorvastatín/ rilpivirín ^{1,2}	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa) Rilpivirín AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \downarrow 9 \%$ Atorvastatín AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \downarrow 15 \%$ $C_{max} \uparrow 35 \%$	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5)		
Sildenafil/dolutegravir Sildenafil/rilpivirín ^{1,2}	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirín AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Sildenafil AUC $\leftrightarrow$ C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Vardenafil Tadalafil/dolutegravir Vardenafil Tadalafil/rilpivirín	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa) Rilpivirín $\leftrightarrow$ (Nesledovalo sa)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

¹ Interakcia medzi dolutegravirom a/alebo rilpivirínom a uvedeným liekom sa hodnotila v klinickej štúdii. Všetky ďalšie uvedené liekové interakcie sa predpokladajú.

² Táto interakčná štúdia sa uskutočnila s dávkou vyššou, ako je odporúčaná dávka rilpivirínu, aby sa zhodnotil maximálny vplyv na súbežne podávaný liek.

NA = Neaplikovateľné

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

K dispozícii sú obmedzené informácie o možnosti vzniku farmakodynamickej interakcie medzi rilpivirínom a liekmi, ktoré predlžujú QTc interval na EKG. V štúdií so zdravými osobami sa preukázalo, že supratherapeutické dávky rilpivirínu (75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne) predlžujú QTc interval na EKG (pozri časť 5.1). Pri používaní dolutegraviru/rilpivirínu sa má postupovať opatrne, ak sa podáva súbežne s liekom so známym rizikom vyvolania Torsade de Pointes.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pozorovali sa nižšie expozície dolutegraviru a rilpivirínu počas gravidity (pozri časti 5.1, 5.2). V štúdiách fázy 3 sa nižšia expozícia rilpivirínu, podobná tej, ktorá sa pozorovala počas gravidity, spájala so zvýšeným rizikom virologického zlyhania. Použitie Julucy počas gravidity sa neodporúča.

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 výsledkov expozície) nepoukazujú na malformácie ani fetálnu/neonatálnu toxicitu v súvislosti s dolutegravirom. Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu rilpivirínu.

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 výsledkov expozície) o použití tejto dvojkombinácie počas gravidity.

Bezpečnosť a účinnosť liečby dvojkombináciou dolutegravir + rilpivirín neboli sledované počas gravidity.

Dve veľké štúdie zamerané na monitorovanie (*surveillance*) výsledkov gravidít (viac ako 14 000 ukončených gravidít) v Botswane (Tsepamo) a Eswatini a ďalšie zdroje nepoukazujú na zvýšené riziko defektov neurálnej trubice po expozícii dolutegraviru.

Výskyt defektov neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje v rozmedzí 0,5 - 1 prípad na 1 000 živonarodených detí (0,05 - 0,1 %).

Údaje zo štúdie v Tsepamo nepreukázali významný rozdiel vo výskyte defektov neurálnej trubice (0,11 %) u dojčiat, ktorých matky v čase počatia užívali dolutegravir (viac ako 9 400 expozícií) v porovnaní s tými, ktoré boli v čase počatia liečené antiretrovírusovými režimami bez obsahu dolutegraviru (0,11 %) alebo v porovnaní so ženami bez HIV (0,07 %).

Údaje zo štúdie v Eswatini preukázali rovnaký výskyt defektov neurálnej trubice (0,08 %) u dojčiat, ktorých matky v čase počatia užívali dolutegravir (viac ako 4 800 expozícií) ako u dojčiat žien bez HIV (0,08 %).

Analyzované údaje z *Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR, t. j. register, ktorý zahŕňa údaje o expozícii antiretrovirotikám v období tehotenstva na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov) z viac ako 1 000 gravidít s liečbou dolutegravirom počas prvého trimestra a z 300 až 1000 gravidít s liečbou rilpivirínom počas prvého trimestra nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených chýb pri dolutegravire ani rilpiviríne, v porovnaní so základnou mierou u žien s HIV. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov z APR (menej ako 300 expozícií počas prvého trimestra) o použití dolutegraviru + rilpivirínu u gravidných žien.

V štúdiách reprodukčnej toxicity vykonaných s dolutegravirom na zvieratách neboli zistené žiadne nežiaduce vplyvy na vývin vrátane defektov neurálnej trubice. Štúdie na zvieratách s rilpivirínom nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dolutegravir u ľudí prechádza placentou. U gravidných žien žijúcich s HIV bol medián koncentrácie dolutegraviru v pupočníkovej krvi plodu približne 1,3-krát vyšší v porovnaní s periférnou plazmatickou koncentráciou matky.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov.

Dojčenie

Nie je známe, či sa rilpivirín vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje získané u zvierat preukázali vylučovanie rilpivirínu do mlieka. Dolutegravir sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka (preukázaný medián pomeru medzi koncentráciou dolutegraviru v materskom mlieku a v plazme matky bol 0,033). K dispozícii nie sú dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov/dojčatá.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve dolutegraviru alebo rilpivirínu na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali klinicky významný vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Juluca nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že počas liečby liečivami obsiahnutými v Juluce boli hlásené únava, závraty a somnolencia. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na Julucu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami po použití Julucy (z klinických štúdií – pozri časť 5.1) boli hnačka (2 %) a bolesť hlavy (2 %).

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou, ktorá súvisela s liečbou dolutegravirom (na základe súhrnných údajov z klinických skúšaní fázy IIb a fázy III), pozorovanou u jednotlivého pacienta, bola reakcia z precitlivenosti, ktorá zahŕňala vyrážku a závažné účinky na pečeň (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Zdroje informácií pre bezpečnostnú databázu zahŕňajú 2 identické, randomizované, otvorené štúdie SWORD-1 a SWORD-2 (pozri časť 5.1), súhrnné štúdie jednotlivých zložiek a skúsenosti po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie, o ktorých sa usúdilo, že majú prinajmenšom možnú súvislosť s liečbou liečivami obsiahnutými v Juluce a ktoré sa zistili v klinických štúdiách a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 2 podľa telesného systému, tried orgánov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na Julucu založený na skúsenostiach s Julucou a jej jednotlivými liečivami z klinických štúdií a z obdobia po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Kategória frekvencie¹	Nežiaduce reakcie na liek
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	znížený počet bielych krviniek znížená hladina hemoglobínu znížený počet krvných doštičiek
	neznáme	sideroplastická anémia ²
Poruchy imunitného systému	menej časté	precitlivenosť (pozri časť 4.4)
	neznáme	syndróm imunitnej reaktívácie
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	zvýšená hladina celkového cholesterolu (meraná nalačno) zvýšená hladina LDL cholesterolu (meraná nalačno)
	časté	znížená chuť do jedla zvýšené hladiny triacylglycerolov (merané nalačno)
Psychické poruchy	veľmi časté	insomnia
	časté	nezvyčajné sny depresia poruchy spánku depresívna nálada úzkosť
	menej časté	samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu (najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze), panický záchvat
	zriedkavé	dokonaná samovražda (najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze)
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy závraty
	časté	somnolencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea zvýšená hladina pankreatickej amylázy hnačka

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Kategória frekvencie¹	Nežiaduce reakcie na liek
	časté	bolesť brucha vracanie flatulencia zvýšená hladina lipázy brušný diskomfort bolesť v hornej časti brucha suchosť v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	zvýšené hladiny transamináz (zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo hladiny aspartátaminotransferázy (AST))
	časté	zvýšená hladina bilirubínu
	menej časté	hepatitída
	zriedkavé	akútne zlyhanie pečene ³
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka
		pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	artralgia
		myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK), zvýšenie telesnej hmotnosti
¹ Frekvencie sú priradené na základe najvyšších frekvencií pozorovaných v súhrnných údajoch zo štúdií SWORD alebo zo štúdií s jednotlivými liečivami ² Pri liečebných režimoch obsahujúcich dolutegravir bola hlásená reverzibilná sideroplastická anémia. Nie je jasné, akú úlohu má dolutegravir v týchto prípadoch. ³ Táto nežiaduca reakcia sa zistila v rámci sledovania po uvedení dolutegraviru na trh, keď sa používal v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Kategória frekvencie „zriedkavé“ bola odhadnutá na základe hlásení získaných po uvedení lieku na trh.		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

Dolutegravir alebo rilpivirín sa spájali so zvýšeniami hladiny kreatinínu v sére, ku ktorým došlo v priebehu prvého týždňa liečby, keď sa podávali s inými antiretrovírusovými liekmi. V priebehu prvých štyroch týždňov liečby dolutegravirom/rilpivirínom došlo k zvýšeniam hladiny kreatinínu v sére, ktoré zostali stabilné počas 148 týždňov. Po 148 týždňoch liečby sa pozorovala priemerná zmena oproti východiskovej hodnote o 9,86 $\mu\text{mol/l}$ (SD 10,4 $\mu\text{mol/l}$). Tieto zmeny súvisia s inhibíciou aktívneho transportu a nepovažujú sa za klinicky významné, pretože neodrážajú zmenu v rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Po akútnom predávkovaní dolutegravirom alebo rilpivirínom sa nezistili žiadne špecifické príznaky alebo prejavy okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú k dispozícii. K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania dolutegravirom/rilpivirínom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním vrátane sledovania vitálnych funkcií a EKG (QT interval). Keďže dolutegravir a rilpivirín sa vo vysokej miere viažu na plazmatické bielkoviny, dialýza pravdepodobne nevedie k významnému odstráneniu týchto liečiv.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR21

Mechanizmus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Rilpivirín je diarylpyrimidínový nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) vírusu HIV-1. Pôsobenie rilpivirínu je sprostredkované nekompetitívnou inhibíciou reverznej transkriptázy (reverse transcriptase, RT) HIV-1. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymerázy α , β a γ .

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Hodnota inhibičnej koncentrácie IC_{50} dolutegraviru v rôznych laboratórnych kmeňoch pri použití mononukleárných buniek periférnej krvi (periferal blood mononuclear cells, PBMC) bola 0,5 nmol/l a pri použití MT-4 buniek sa pohybovala v rozmedzí od 0,7 do 2 nmol/l. Podobné hodnoty IC_{50} sa pozorovali pre klinické izoláty bez akéhokoľvek významného rozdielu medzi podtypmi; v skupine 24 HIV-1 izolátov podtypov (*clades*) A, B, C, D, E, F a G a skupiny O bola priemerná hodnota IC_{50} 0,2 nmol/l (rozmedzie 0,02 - 2,14). Priemerná hodnota IC_{50} pre 3 HIV-2 izoláty bola 0,18 nmol/l (rozmedzie 0,09 - 0,61).

Rilpivirín vykazoval aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1 v akútne infikovanej T-bunkovej línii s mediánom hodnoty IC_{50} pre HIV-1/IIIB rovným 0,73 nmol/l (0,27 ng/ml). V podmienkach *in vitro* vykazoval rilpivirín obmedzenú aktivitu proti vírusu HIV-2 s hodnotami IC_{50} v rozmedzí od 2 510 do 10 830 nmol/l.

Rilpivirín tiež vykazoval antivírusovú aktivitu proti širokému spektru primárnych izolátov HIV-1 skupiny M (podtypy A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami IC_{50} v rozmedzí od 0,07 do 1,01 nmol/l a primárnych izolátov skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od 2,88 do 8,45 nmol/l.

Vplyv ľudského séra a sérových bielkovín

V 100 % ľudskom sére bol priemerný posun v účinnosti v dôsledku väzby na bielkoviny 75-násobný, čo viedlo k hodnote IC_{90} upravenej vzhľadom na bielkoviny rovnajúcej sa 0,064 $\mu\text{g/ml}$.

Zníženie antivírusovej aktivity rilpivirínu sa pozorovalo pri prítomnosti alfa-1-kyslého glykoproteínu v koncentrácii 1 mg/ml, ľudského sérového albumínu v koncentrácii 45 mg/ml a 50 % ľudského séra, čo sa preukázalo pomocou mediánu hodnoty IC_{50} 1,8; 39,2 a 18,5 v uvedenom poradí.

Rezistencia

Rezistencia v podmienkach in vitro

Na sledovanie vývoja rezistencie v podmienkach *in vitro* sa používa sériové pasážovanie. V prípade dolutegraviru sa pri použití laboratórneho kmeňa HIV-1 IIIB počas pasážovania trvajúceho 112 dní vyselektované mutácie objavovali pomaly, so substitúciami na pozíciách S153Y a F; tieto mutácie neboli vyselektované u pacientov liečených dolutegravirom v klinických štúdiách. Pri použití kmeňa NL432 boli vyselektované mutácie v integráze E92Q (násobná zmena hodnoty IC_{50} (fold change, FC) 3) a G193E (FC 3). Tieto mutácie boli vyselektované u pacientov s už existujúcou rezistenciou na raltegravir, ktorí boli následne liečení dolutegravirom (sú uvedené ako sekundárne mutácie súvisiace s dolutegravirom).

V ďalších selekčných experimentoch s použitím klinických izolátov podtypu B sa pozorovala mutácia R263K vo všetkých piatich izolátoch (po 20 týždňoch a neskôr). V izolátoch podtypu C ($n = 2$) a podtypu A/G ($n = 2$) bola vyselektovaná substitúcia v integráze R263K v jednom izoláte a G118R v dvoch izolátoch. V programe klinických štúdií fázy III s osobami po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe (antiretroviral therapy, ART) a bez predchádzajúcej liečby inhibítorom integrázy (integrase inhibitor, INI) bola substitúcia R263K hlásená u dvoch individuálnych pacientov s podtypom B a podtypom C, ale bez vplyvu na citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*. Substitúcia G118R znižuje citlivosť na dolutegravir pri miestne cielených mutantoch (t. j. pri mutantoch vytvorených metódami miestne cielennej mutagenézy) (FC 10), ale nezistila sa u pacientov liečených dolutegravirom v programe klinických štúdií fázy III.

Primárne mutácie súvisiace s raltegravirom/elvitegravirom (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) neovplyvňujú citlivosť na dolutegravir v podmienkach *in vitro*, keď sú prítomné ako jednotlivé mutácie. Keď sa mutácie uvádzané ako sekundárne mutácie súvisiace s inhibítormi integrázy (súvisiace s raltegravirom/elvitegravirom) pridajú k týmto primárnym mutáciám (s výnimkou mutácií na pozícii Q148) v experimentoch s miestne cielenými mutantmi, citlivosť na dolutegravir zostáva na úrovni alebo blízko úrovne dosiahnutej pri divokom type vírusu. V prípade vírusov prechovávajúcich mutácie Q148 sa pozoruje zvyšujúca sa násobná zmena (FC) hodnoty IC_{50} dolutegraviru pri zvyšujúcom sa počte sekundárnych mutácií. Vplyv mutácií vznikajúcich na pozícii Q148 (H/R/K) bol rovnaký aj v *in vitro* experimentoch s pasážovaním s miestne cielenými mutantmi. V sériovom pasážovaní s miestne cielenými mutantmi vytvorenými s použitím kmeňa NL432, ktoré prechovávali mutáciu N155H alebo E92Q, sa nepozorovala žiadna ďalšia selekcia rezistencie (FC okolo 1 zostala nezmenená). Naopak, keď sa sériové pasážovanie začalo s mutantmi prechovávajúcimi mutáciu Q148H (FC 1), kumulovali sa rôzne sekundárne mutácie súvisiace s raltegravirom s následným zvýšením FC na hodnoty > 10 .

Klinicky relevantná fenotypová hraničná hodnota (FC v porovnaní s divokým typom vírusu) sa nestanovila; genotypová rezistencia bola lepším predpovedným faktorom výsledku.

Kmene rezistentné na rilpivirín boli vyselektované v bunkovej kultúre, pričom sa začalo s divokým typom vírusu HIV-1 rozličného pôvodu a podtypov ako aj s vírusom HIV-1 rezistentným na NNRTI. Najčastejšie pozorované substitúcie aminokyselín, ktoré sa objavili, zahŕňali: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I. Rezistencia na rilpivirín bola prítomná, keď FC hodnota EC_{50} prevyšovala biologickú hraničnú hodnotu (biological cut-off, BCO) testu.

Rezistencia v podmienkach in vivo

Komparatívne údaje zo súhrnne hodnotených štúdií SWORD-1 (201636) a SWORD-2 (201637) ukázali, že do 48. týždňa sa u dvoch osôb liečených dolutegravirom plus rilpivirínom a u dvoch osôb, ktoré pokračovali v ich vtedajšom antiretrovírusovom režime (current antiretroviral regimen, CAR), vyskytlo potvrdené virologické zlyhanie spĺňajúce kritériá pre predčasné ukončenie účasti na štúdií (confirmed virologic withdrawal, CVW). Do 148. týždňa sa CVW vyskytlo celkovo u jedenástich osôb, ktoré boli liečené dolutegravirom plus rilpivirínom, pozri tabuľku 3. V čase predčasného ukončenia účasti na štúdií boli zistené substitúcie súvisiace s rezistenciou na NNRTI, konkrétne E138E/A a M230M/L u troch a dvoch osôb v uvedenom poradí.

Tabuľka 3: Súhrn údajov o rezistencii podľa liekovej skupiny u osôb s potvrdeným virologickým zlyhaním vo fáze so skorou zmenou liečby („Early Switch Phase“) a vo fáze s neskorou zmenou liečby („Late Switch Phase“) v štúdiách SWORD

Režim / expozičia liečbe (týždne)*	HIV-1 RNA (kópie/ml) (časový bod)		Mutácia podľa liekovej skupiny; mutácia (FC)**			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (24. týždeň)	466 (UNS v 24. týždni)	G193E	G193E (1,02)	žiadna	žiadna
DTG+RPV / 47	1 059 771 (36. týždeň)	1018 (UNS v 36. týždni)	žiadna	žiadna	žiadna	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (64. týždeň)	217 (76. týždeň)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (64. týždeň)	1174 (UNS v 64. týždni)	N155N/ H G163G/ R	V151V/I (NR)	žiadna	žiadna
DTG+RPV / 88	278 (76. týždeň)	2571 (88. týždeň)	žiadna	žiadna	žiadna	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (88. týždeň)	289 (UNS v 88. týždni)	ND	žiadna	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (88. týždeň)	225 (100. týždeň)	žiadna	žiadna	žiadna	žiadna
DTG+RPV / 105	651 (100. týždeň)	1 105 (UNS v 100. týždni)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/ L (31)
DTG+RPV / 120	118 (112. týždeň)	230 (UNS v 112. týždni)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	žiadna	M230M/ L (2)
DTG+RPV / 101	4 294 (136. týždeň)	7 247 (UNS v 136. týždni)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

Režim / expozičia liečbe (týždne)*	HIV-1 RNA (kópie/ml) (časový bod)		Mutácia podľa liekovej skupiny; mutácia (FC)***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW

* Testovanie rezistencie v čase virologického zlyhania nebolo úspešné u jednej osoby, preto podrobnosti nie sú zahrnuté v tejto tabuľke.

** Pre CVW bolo potrebné, aby bola po 1. dni dvakrát po sebe zistená vírusová záťaž ≥ 50 kópií/ml, pričom druhýkrát musela byť > 200 kópií/ml.

*** Test vykonaný pri zaradení do štúdie poskytuje iba genotypové údaje a nie fenotypové údaje.

CAR = vtedajší antiretrovirový režim (current antiretroviral regimen);
DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirín
SVW = podozrenie na virologické zlyhanie spĺňajúce kritériá pre predčasné ukončenie účasti na štúdiu (suspected virologic withdrawal criteria); CVW = potvrdené virologické zlyhanie spĺňajúce kritériá pre predčasné ukončenie účasti na štúdiu (confirmatory virologic withdrawal criteria); BL = výsledky testovania rezistencie pri zaradení do štúdie (baseline resistance testing results); VW = výsledky testovania rezistencie po splnení kritérií CVW; UNS = neplánovaná návšteva (unscheduled visit); "ND": testovanie pri zaradení do štúdie nebolo vykonané, pretože neboli odobraté vzorky PBMC/plnej krvi; "žiadna" znamená, že nebola pozorovaná žiadna rezistencia; "NR" znamená, že údaje nie sú uvedené z dôvodu zlyhania testu alebo nedostupnosti vzorky.

U predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný dolutegravir + 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) v štúdiách fázy IIb a fázy III, sa nepozoroval žiadny vývoj rezistencie na inhibítory integrázy ani na NRTI (n = 876, sledovanie trvajúce 48 - 96 týždňov).

U pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu predchádzajúcich terapií, ale ktorí predtým neboli liečení inhibítormi integrázy (štúdia SAILING), sa pozorovali substitúcie súvisiace s inhibítormi integrázy u 4/354 pacientov (sledovanie trvajúce 48 týždňov) liečených dolutegravirom, ktorý sa podával v kombinácii so základným režimom (background regimen, BR) zvoleným skúšajúcim lekárom. Dve z týchto štyroch osôb mali jedinečnú substitúciu v integráze R263K, s maximálnou FC 1,93, jedna osoba mala polymorfnú substitúciu v integráze V151V/I, s maximálnou FC 0,92, a jedna osoba mala už existujúce mutácie v integráze a predpokladá sa, že predtým bola liečená inhibítormi integrázy alebo bola infikovaná vírusom rezistentným na inhibítory integrázy prostredníctvom prenosu vírusu. Mutácia R263K bola vyselektovaná aj v podmienkach *in vitro* (pozri vyššie).

Podľa analýzy súhrnných údajov o rezistencii z klinických štúdií fázy III s rilpivirínom, vykonanej v 48. týždni u predtým neliečených pacientov, boli v 62 (z celkovo 72) prípadoch virologického zlyhania v skupine s rilpivirínom dostupné údaje o rezistencii pri zaradení do štúdie a v čase zlyhania. Podľa tejto analýzy boli mutácie súvisiace s rezistenciou (resistance-associated mutations, RAM), ktoré vznikli v súvislosti s rezistenciou na NNRTI, aspoň v 2 prípadoch virologického zlyhania v skupine s rilpivirínom, takéto: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. V týchto klinických štúdiách nemali mutácie V90I a V189I, prítomné pri zaradení do štúdie, vplyv na odpoveď na liečbu. Počas liečby rilpivirínom sa najčastejšie objavovala substitúcia E138K, často v kombinácii so substitúciou M184I. Podľa analýzy vykonanej v 48. týždni boli v 31 zo 62 prípadov virologického zlyhania v skupine s rilpivirínom súčasne prítomné mutácie súvisiace s rezistenciou (RAM) na NNRTI aj NRTI; v 17 z týchto 31 prípadov sa zistila kombinácia E138K a M184I. Najčastejšie mutácie zistené v analýze v 48. týždni a v analýze v 96. týždni boli rovnaké. V analýze pokrývajúcej obdobie od 48. týždňa do 96. týždňa sa v skupine s rilpivirínom a v skupine s efavirenzom, v uvedenom poradí, vyskytlo 24 (3,5 %) a 14 (2,1 %) ďalších prípadov virologického zlyhania.

Skrížená rezistencia

Miestne ciele mutanty vírusu rezistentné na INI

Aktivita dolutegraviru bola stanovená v skupine 60 miestne ciele mutantov vírusu HIV-1 rezistentných na INI (28 mutantov s jednotlivými substitúciami a 32 mutantov s 2 alebo viacerými substitúciami). Jednotlivé substitúcie súvisiace s rezistenciou na INI, T66K, I151L a S153Y, spôsobili viac ako 2-násobné zníženie citlivosti na dolutegravir (rozmedzie: 2,3-násobné až 3,6-násobné zníženie citlivosti v porovnaní s referenčným kmeňom vírusu). Pri kombináciách viacerých substitúcií T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R alebo K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 a pri substitúciách na pozíciách E138/G140/Q148 sa preukázalo viac ako 2-násobné zníženie citlivosti na dolutegravir (rozmedzie: 2,5-násobné až 21-násobné zníženie citlivosti v porovnaní s referenčným kmeňom vírusu).

Miestne ciele mutanty vírusu rezistentné na NNRTI

V skupine 67 rekombinantných laboratórnych kmeňov vírusu HIV-1 s jednou substitúciou aminokyseliny na pozíciách reverznej transkriptázy (RT) spájaných s rezistenciou na NNRTI, vrátane najčastejšie zistených substitúcií K103N a Y181C, vykazoval rilpivirín antivírusovú aktivitu ($FC \leq BCO$) proti 64 (96 %) z týchto kmeňov. Jednotlivé substitúcie aminokyselín súvisiace so stratou citlivosti na rilpivirín boli: K101P, Y181I a Y181V. Substitúcia K103N sama o sebe nevedla k zníženej citlivosti na rilpivirín, ale kombinácia K103N a L100I viedla k 7-násobnému zníženiu citlivosti na rilpivirín.

Keď sa zohľadnia všetky dostupné údaje získané v *in vitro* a *in vivo* podmienkach, nasledujúce substitúcie aminokyselín, keď sú prítomné na začiatku liečby, pravdepodobne ovplyvnia aktivitu rilpivirínu: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I alebo M230L.

Rekombinantné klinické izoláty

Sedemstopäť izolátov rezistentných na raltegravir získaných od pacientov predtým liečených raltegravirom bolo analyzovaných na citlivosť na dolutegravir. Dolutegravir má $FC < 10$ proti 94 % zo 705 klinických izolátov.

Citlivosť na rilpivirín sa udržala ($FC \leq BCO$) v 62 % zo 4 786 rekombinantných klinických izolátov HIV-1 rezistentných na efavirenz a/alebo nevirapín.

Predtým neliečení dospelí pacienti infikovaní HIV-1

V súhrnnej analýze prípadov virologického zlyhania vykonanej v 96. týždni sa zistilo, že osoby s východiskovou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml a s rezistenciou na rilpivirín ($n = 5$) mali skríženú rezistenciu na efavirenz ($n = 3$), etravirín ($n = 4$) a nevirapín ($n = 1$).

Účinky na elektrokardiogram

Vplyv rilpivirínu podávaného v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne na QTcF interval sa hodnotil v randomizovanej, placebom a aktívnym komparátorom (moxifloxacin 400 mg jedenkrát denne) kontrolovanej štúdii so skríženým dizajnom (crossover) u 60 zdravých dospelých, v ktorej sa vykonalo 13 meraní počas 24 hodín po dosiahnutí rovnovážneho stavu. Rilpivirín podávaný v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne nie je spájaný s klinicky významným vplyvom na QTc.

Keď sa u zdravých dospelých skúmalo podávanie rilpivirínu v supratherapeutických dávkach 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne, maximálne priemerné časovo zhodné (horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti) rozdiely v hodnote QTcF intervalu v porovnaní s placebom a po úprave vzhľadom na východiskovú hodnotu boli 10,7 (15,3) ms pri 75 mg dávke a 23,3 (28,4) ms pri 300 mg dávke. Podávanie rilpivirínu v dávke 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne po dosiahnutí rovnovážneho stavu spôsobilo, že priemerná C_{max} bola približne 2,6-násobne (pri 75 mg dávke) a 6,7-násobne (pri 300 mg dávke) vyššia ako priemerná rovnovážna C_{max} pozorovaná pri podávaní rilpivirínu v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Pri dávkach dolutegraviru približne 3-násobne prekračujúcich klinickú dávku sa nepozorovali významné účinky na QTc interval.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť zmeny liečby („switch“) z antiretrovirového režimu (obsahujúceho 2 NRTI plus buď INI, NNRTI, alebo inhibítor proteázy (protease inhibitor, PI)) na režim s dvojkombináciou dolutegravir 50 mg a rilpivirín 25 mg sa hodnotili v 2 identických 48-týždňových, randomizovaných, otvorených, multicentrických štúdiách noninferiority s paralelným usporiadaním skupín nazvaných SWORD-1 (201636) a SWORD-2 (201637). Osoby boli zaradené, ak dostávali prvý alebo druhý antiretrovirový režim, v anamnéze nemali virologické zlyhanie, nemali suspektnú alebo preukázanú rezistenciu na akékoľvek antiretrovirové lieky a dosiahli stabilnú virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) pretrvávajúcu aspoň 6 mesiacov pred skrútingom. Osoby boli randomizované v pomere 1:1 buď na pokračovanie v ich vtedajšom antiretrovirovom režime (current antiretroviral regimen, CAR), alebo na zmenu liečby na režim s dvojkombináciou dolutegravir a rilpivirín podávanou jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v štúdiách SWORD bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni („snapshot“ algoritmus pe ITT-E populáciu).

Podľa analýzy súhrnných údajov boli pri zaradení do štúdií charakteristiky medzi liečebnými skupinami podobné, pričom medián veku osôb bol 43 rokov (28 % bolo vo veku 50 rokov alebo viac; 3 % bolo vo veku 65 rokov alebo viac), 22 % bolo žien, 20 % bolo inej ako belošskej rasy a 77 % malo infekciu HIV v štádiu A podľa CDC. Medián počtu CD⁺ buniek bol 600 buniek na mm³, pričom 11 % malo počet CD⁺ buniek nižší ako 350 buniek na mm³. Podľa analýzy súhrnných údajov dostávalo 54 %, 26 % a 20 % osôb NNRTI, PI alebo INI (v uvedenom poradí) ako liekovú skupinu tretieho lieku základného režimu pred randomizáciou.

Primárna analýza súhrnných údajov preukázala, že kombinácia dolutegravir a rilpivirín je noninferiorna oproti CAR, pričom 95 % osôb v oboch skupinách dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, plazmatickú HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni, na základe „snapshot“ algoritmu (tabuľka 4).

Primárny cieľový ukazovateľ a ďalšie výsledky (vrátane výsledkov podľa kľúčových východiskových kovariantov) v súhrnne hodnotených štúdiách SWORD-1 a SWORD-2 sú zobrazené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni („snapshot“ algoritmus)

	Súhrnné údaje*** zo štúdií SWORD-1 a SWORD-2	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	CAR N = 511 n (%)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Rozdiel medzi liečbami*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Neprítomnosť virologickej odpovede**	3 (< 1 %)	6 (1 %)
<u>Dôvody</u>		
Výsledky v hodnotenom období neboli < 50 kópií/ml	0	2 (< 1 %)
Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Ukončenie liečby z iných dôvodov v čase, keď výsledky neboli < 50 kópií/ml	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Zmena ART	0	1 (< 1 %)
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Dôvody</u>		
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšanej látky z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Ukončenie účasti na štúdii/užívania skúšanej látky	7 (1 %)	16 (3 %)

	Súhrnné údaje*** zo štúdií SWORD-1 a SWORD-2	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	CAR N = 511 n (%)
z iných dôvodov Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	0	1 (< 1 %)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov		
	n/N (%)	n/N (%)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm³)		
< 350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥ 350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
Lieková skupina tretieho lieku základného režimu		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
Pohlavie		
Mužské	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Ženské	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
Rasa		
Belošská	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroamerický/africký pôvod/iné	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
Vek (roky)		
< 50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥ 50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)
* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory a hodnotené pomocou hranice noninferiority rovnej -8 %. ** Noninferiorita dolutegraviru plus rilpivirínu oproti CAR, u percentuálneho podielu osôb klasifikovaných ako virologickí nonrespondéri (t. j. osoby, ktoré nedosiahli virologickú odpoveď), bola preukázaná pomocou hranice noninferiority rovnej 4 %. Upravený rozdiel (95 % IS) -0,6 (-1,7; 0,6). *** Výsledky analýzy súhrnných údajov sú v zhode s výsledkami jednotlivých štúdií, v ktorých sa rozdiel v percentuálnych podieloch osôb spĺňajúcich primárny cieľový ukazovateľ, plazmatickú HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni (na základe „snapshot“ algoritmu), pre DTG+RPV oproti CAR rovnal -0,6 (95 % IS: -4,3; 3,0) v štúdiu SWORD-1 a 0,2 (95 % IS: -3,9; 4,2) v štúdiu SWORD-2, a to pri vopred určenej hranici noninferiority rovnej -10 %. N = počet osôb v každej liečebnej skupine CAR = vtedajší antiretrovírusový režim (current antiretroviral regimen); DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirín; INI = inhibítor integrázy; NNRTI = nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy; PI = inhibítor proteázy		

V súhrnne hodnotených štúdiách SWORD-1 a SWORD-2 malo 84 % osôb, ktoré boli liečené dolutegravirom plus rilpivirínom od začiatku štúdie, plazmatickú HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 148. týždni, na základe „Snapshot“ algoritmu. U osôb, ktoré najprv pokračovali v ich CAR a v 52. týždni prešli na liečbu dolutegravirom plus rilpivirínom, malo 90 % osôb plazmatickú HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 148. týždni, na základe „Snapshot“ algoritmu, čo bolo porovnateľné s mierou odpovedí na liečbu (89 %) pozorovanou v 100. týždni (podobná dĺžka trvania expozície) u osôb, ktoré boli liečené dolutegravirom plus rilpivirínom od začiatku liečby.

Vplyv na kosti

V podštúdiu DEXA bola priemerná denzita kostného minerálu (bone mineral density, BMD) v 48. týždni zvýšená v porovnaní s východiskovým BMD u osôb, u ktorých sa pristúpilo k zmene

liečby na dolutegravir plus rilpivirín (o 1,34 % v celej bedrovej oblasti a o 1,46 % v driekovej chrbtici) v porovnaní s osobami, ktoré pokračovali v liečbe antiretrovírusovým režimom obsahujúcim tenofovir dizoproxylfumarát (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) (o 0,05 % v celej bedrovej oblasti a o 0,15 % v driekovej chrbtici). Priaznivý vplyv na výskyt zlomenín sa neskúmal.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti kombinácie dolutegravir a rilpivirín v období gravidity. Rilpivirín v kombinácii so základným režimom sa hodnotil v klinickej štúdií u 19 gravidných žien počas druhého a tretieho trimestra a v období po pôrode. Farmakokinetické údaje preukazujú, že celková expozícia (AUC) rilpivirínu ako súčasti antiretrovírusového režimu bola počas gravidity približne o 30 % nižšia v porovnaní s obdobím po pôrode (6 - 12 týždňov). U 10 z 12 osôb, ktoré dokončili štúdiu, pretrvávala virologická supresia na konci štúdie; u ďalších 2 osôb sa pozorovalo zvýšenie vírusovej záťaže v období po pôrode, pričom u jednej osoby bolo podozrenie na suboptimálnu adhérenciu k liečbe. U žiadneho z 10 dojčiat narodených matkám, ktoré dokončili klinickú štúdiu a pre ktoré boli dostupné údaje o stave HIV, nedošlo k prenosu HIV z matky na dieťa. Nezistili sa žiadne nové údaje týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym bezpečnostným profilom rilpivirínu u dospelých infikovaných HIV-1.

V obmedzených údajoch od malého počtu žien, ktoré užívali dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne v kombinácii so základným režimom, bola celková expozícia (AUC) dolutegraviru o 37 % nižšia v 2. trimestri gravidity a o 29 % nižšia v 3. trimestri gravidity, v porovnaní s obdobím po pôrode (6 - 12 týždňov). U 27 z 29 osôb, ktoré dokončili štúdiu, pretrvávala virologická supresia na konci štúdie. Nezistil sa žiadny prenos HIV z matky na dieťa. Kým u 24 dojčiat sa potvrdilo, že nie sú infikované, u 5 to nebolo možné určiť kvôli neúplnému testovaniu, pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Julucou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV (pre informácie o pediatrickom použití pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Juluca je bioekvivalentná 50 mg tablete dolutegraviru a 25 mg tablete rilpivirínu podávaným spolu s jedlom.

Farmakokinetika dolutegraviru je medzi zdravými osobami a HIV-infikovanými osobami podobná. Farmakokinetická (FK) variabilita dolutegraviru je nízka až stredná. V štúdiách fázy I so zdravými osobami sa interindividuálny CV_b% (percentuálny biologický koeficient variácie) pre AUC a C_{max} pohyboval približne od 20 do 40 % a pre C_t od 30 do 65 % naprieč štúdiami. Interindividuálna FK variabilita dolutegraviru bola u HIV-infikovaných osôb vyššia ako u zdravých osôb. Intraindividuálna variabilita (CV_w% - percentuálny intraindividuálny koeficient variácie) je nižšia ako interindividuálna variabilita.

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa hodnotili u dospelých zdravých osôb a u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Systémová expozícia rilpivirínu bola u pacientov infikovaných HIV-1 zvyčajne nižšia ako u zdravých osôb.

Absorpcia

Dolutegravir sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, pričom medián t_{max} sa dosiahne do 2 až 3 hodín po dávke podanej vo forme tablety. Po perorálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia rilpivirínu zvyčajne dosiahne v priebehu 4 - 5 hodín.

Juluca sa musí užívať s jedlom, aby sa dosiahla optimálna absorpcia rilpivirínu (pozri časť 4.2). Keď sa Juluca užila s jedlom, absorpcia dolutegraviru aj rilpivirínu bola zvýšená. Jedlo so stredne

vysokým obsahom tuku a jedlo s vysokým obsahom tuku zvýšili hodnotu $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegraviru približne o 87 % a jeho C_{max} približne o 75 %. Po podaní s jedlom so stredne vysokým obsahom tuku a s jedlom s vysokým obsahom tuku sa v porovnaní s podaním nalačno hodnota $AUC_{(0-\infty)}$ rilpivirínu zvýšila o 57 % a 72 % v uvedenom poradí a jeho hodnota C_{max} o 89 % a 117 % v uvedenom poradí. Užívanie Julucy nalačno alebo iba s výživným nápojom bohatým na proteíny môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám rilpivirínu, čo eventuálne môže znížiť terapeutický účinok Julucy.

Absolútna biologická dostupnosť dolutegraviru alebo rilpivirínu nebola stanovená.

Distribúcia

Na základe údajov získaných *in vitro* sa dolutegravir vo vysokej miere (vo > 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý distribučný objem u HIV-infikovaných pacientov 17 l až 20 l. Väzba dolutegraviru na plazmatické bielkoviny nezávisí od koncentrácie dolutegraviru. Celkový pomer koncentrácie izotopom značenej látky súvisiacej s liekom v krvi a v plazme sa pohyboval medzi 0,441 až 0,535, čo poukazuje na minimálnu súvislosť izotopom značenej látky s bunkovými zložkami krvi. Neviazaná časť dolutegraviru v plazme je zvýšená pri nízkych hladinách sérového albumínu (< 35 g/l), čo sa pozorovalo u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

Dolutegravir je prítomný v cerebrospinálnej tekutine (cerebrospinal fluid, CSF). U 13 osôb bez predchádzajúcej liečby, ktorí užívali stabilnú dávku dolutegraviru plus abakavir/lamivudín, bola koncentrácia dolutegraviru v CSF v priemere 18 ng/ml (čo je porovnateľné s plazmatickou koncentráciou neviazaného liečiva a prevyšujúce IC_{50}).

Dolutegravir je prítomný v ženskom a mužskom genitálnom systéme. Hodnota AUC v cervikovaginálnej tekutine, v cervikálnom tkanive a vo vaginálnom tkanive predstavovala 6 - 10 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave. Hodnota AUC v sperme predstavovala 7 % a v rektálnom tkanive 17 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave.

V podmienkach *in vitro* je väzba rilpivirínu na plazmatické bielkoviny, hlavne na albumín, približne 99,7 %. Distribúcia rilpivirínu do iných kompartmentov než plazma (napr. do cerebrospinálnej tekutiny, sekrétov genitálneho systému) sa u ľudí nehodnotila.

Biotransformácia

Dolutegravir sa primárne metabolizuje glukuronidáciou prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom CYP3A. Dolutegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme; renálna eliminácia nezmeneného liečiva je nízka (< 1 % dávky). Päťdesiattri percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme stolicou. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúmene čreva. Tridsaťdva percent celkovej perorálnej dávky sa vylučuje močom, v ktorom je zastúpený hlavne éterový glukuronid dolutegraviru (18,9 % celkovej dávky), N-dealkylovaný metabolit (3,6 % celkovej dávky) a metabolit tvorený oxidáciou na benzylovom uhlíku (3,0 % celkovej dávky).

Experimenty v podmienkach *in vitro* naznačujú, že rilpivirín podlieha najmä oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému systémom CYP3A.

Liekové interakcie

Preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* dolutegravir nevykazuje žiadnu priamu alebo vykazuje len slabú inhibíciu (IC_{50} > 50 μ mol/l) enzýmov cytochrómu P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT)1A1 alebo UGT2B7, alebo transportérov P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 alebo MRP4. V podmienkach *in vitro* dolutegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo

CYP3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že dolutegravir ovplyvňuje farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi významných enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir nebol substrátom ľudských transportérov OATP 1B1, OATP 1B3 alebo OCT 1.

Eliminácia

Dolutegravir má koncový polčas približne 14 hodín. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u HIV-infikovaných pacientov približne 1 l/h.

Koncový polčas eliminácie rilpivirínu je približne 45 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky ^{14}C -rilpivirínu sa približne 85 % izotopom značenej látky zistilo v stolici a 6,1 % v moči. V stolici tvoril nezmenený rilpivirín približne 25 % podanej dávky. V moči sa zistilo iba stopové množstvo nezmeneného rilpivirínu (< 1 % dávky).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Ani Juluca, ani dolutegravir a rilpivirín podávané v kombinácii ako jednotlivé liečivá sa neskúmali u detí. Odporúčania na dávkovanie pre pediatrických pacientov nie je možné uviesť kvôli nedostatočným údajom (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 dospievajúcich (vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg) infikovaných HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej antiretrovirusovej liečbe, ukázala, že dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne viedol k expozícii dolutegraviru porovnateľnej s expozíciou pozorovanou u dospelých, ktorí užívali dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne. Farmakokinetika sa hodnotila u 11 detí vo veku od 6 do 12 rokov a preukázalo sa, že podávanie 25 mg jedenkrát denne u pacientov vážiacich aspoň 20 kg a 35 mg jedenkrát denne u pacientov vážiacich aspoň 30 kg viedlo k expozícii dolutegraviru porovnateľnej s expozíciou u dospelých.

Farmakokinetika rilpivirínu u 36 dospievajúcich osôb (vo veku 12 až < 18 rokov) infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby, ktorí užívali rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne, bola porovnateľná s farmakokinetikou u dospelých infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby, ktorí užívali 25 mg jedenkrát. V štúdiu C213 sa nezistil žiadny vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku rilpivirínu u pediatrických osôb (33 až 93 kg), čo je rovnaké zistenie ako u dospelých.

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza vykonaná s použitím údajov získaných u dospelých infikovaných HIV-1 ukázala, že vek nemal žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru či rilpivirínu. Farmakokinetické údaje získané u osôb vo veku > 65 rokov sú veľmi obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens nezmeneného liečiva je vedľajšia cesta eliminácie dolutegraviru. Štúdia farmakokinetiky dolutegraviru sa uskutočnila u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} < 30 ml/min) a zodpovedajúcich zdravých kontrolných osôb. Expozícia dolutegraviru bola znížená približne o 40 % u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek. Mechanizmus uvedeného zníženia nie je známy. Farmakokinetika rilpivirínu sa nesledovala u pacientov s renálnou insuficienciou.

Eliminácia rilpivirínu obličkami je zanedbateľná. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek sa má dolutegravir/rilpivirín používať s opatrnosťou, pretože plazmatické koncentrácie rilpivirínu môžu byť zvýšené v dôsledku

zmien absorpcie, distribúcie a/alebo metabolizmu liečiva spôsobených renálnou dysfunkciou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek sa má kombinácia dolutegravir/rilpivirín a silný inhibitor CYP3A používať, len ak prínos prevyšuje riziko. Dolutegravir/rilpivirín sa neskúmali u pacientov podstupujúcich dialýzu. Keďže dolutegravir a rilpivirín sa vo vysokej miere viažu na plazmatické bielkoviny, hemodialýza alebo peritoneálna dialýza pravdepodobne nevedú k významnému odstráneniu týchto liečiv (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Dolutegravir aj rilpivirín sa primárne metabolizujú a vylučujú pečeňou. Jednorazová 50 mg dávka dolutegraviru bola podaná 8 osobám so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a 8 zodpovedajúcim zdravým dospelým kontrolným osobám. Zatiaľ čo celková koncentrácia dolutegraviru v plazme bola u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami podobná, pozorovalo sa 1,5- až 2-násobné zvýšenie expozície neviazanému dolutegraviru.

V štúdií s rilpivirínom porovnávajúcej 8 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (stupeň A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) s 8 zodpovedajúcimi kontrolnými osobami a 8 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) s 8 zodpovedajúcimi kontrolnými osobami, bola expozícia rilpivirínu po opakovanom podávaní o 47 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a o 5 % vyššia u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Nie je však možné vylúčiť, že expozícia farmakologicky aktívnemu, neviazanému rilpivirínu je významne zvýšená pri stredne závažnej poruche funkcie pečene.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávku (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má dolutegravir/rilpivirín používať s opatrnosťou. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) na farmakokinetiku dolutegraviru alebo rilpivirínu sa nesledoval, preto sa použitie dolutegraviru/rilpivirínu u týchto pacientov neodporúča.

Pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy zo štúdií s jednotlivými liečivami odhalili, že pohlavie nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku dolutegraviru alebo rilpivirínu.

Rasa

Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike dolutegraviru alebo rilpivirínu súvisiace s rasou.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B alebo C

Populačná farmakokinetická analýza poukázala na to, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy C nemá žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru alebo rilpivirínu. Osoby so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B alebo osoby s infekciou vírusom hepatitídy C, ktoré potrebovali liečbu infekcie HCV, boli vylúčené zo štúdií s dvojkombináciou dolutegravir a rilpivirín.

Gravidita a obdobie po pôrode

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje o kombinácii dolutegravir a rilpivirín podávanej v období gravidity. V obmedzených údajoch od malého počtu žien v štúdií IMPAACT P1026, ktoré užívali dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne, boli v 2. trimestri gravidity priemerné intraindividuálne hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového dolutegraviru, v uvedenom poradí, o 26 %, 37 % a 51 % nižšie v porovnaní s obdobím po pôrode; v 3. trimestri gravidity boli hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} , v uvedenom poradí, o 25 %, 29 % a 34 % nižšie v porovnaní s obdobím po pôrode (pozri časť 4.6).

U žien užívajúcich rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne v 2. trimestri gravidity boli priemerné intraindividuálne hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového rilpivirínu, v uvedenom poradí, o 21 %, 29 % a 35 % nižšie v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami v období po pôrode; v 3. trimestri

gravidity boli hodnoty $C_{\max}$, AUC_{24h} a $C_{\min}$, v uvedenom poradí, o 20 %, 31 % a 42 % nižšie v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami v období po pôrode (pozri časť 4.6).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje pre dolutegravir a rilpivirín na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Zatiaľ čo dolutegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na zvieratách, rilpivirín spôsobil zvýšenie hepatocelulárnych novotvarov u myší, ktoré môžu byť druhovo špecifické.

Štúdie reprodukčnej toxikológie

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa preukázalo, že dolutegravir prechádza placentou.

Dolutegravir neovplyvnil samčiu ani samičiu fertilitu u potkanov pri dávkach, ktoré boli 33-krát vyššie ako AUC expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní 50 mg klinickej dávky.

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným potkanom nevyvolalo toxické účinky na samice, vývojovú toxicitu ani teratogenitu (38-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg, na základe AUC).

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným králikom nevyvolalo vývojovú toxicitu ani teratogenitu (0,56-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní 50 mg, na základe AUC).

Štúdie s rilpivirínom vykonané na potkanoch a králikoch nepreukázali teratogenitu a ani významnú embryonálnu alebo fetálnu toxicitu alebo vplyv na reprodukčné funkcie pri expozíciách 15- a 70-násobne vyšších, v uvedenom poradí, ako expozícia dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg jedenkrát denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
povidón (K29/32)
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearyl-fumarát sodný
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
povidón (K30)
polysorbát 20
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza

Obal tablety

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté polypropylénovými detskými bezpečnostnými uzávermi, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou za indukčného tepla. Každé balenie obsahuje jednu fľašku obsahujúcu 30 filmom obalených tabliet a vysúšadlo.

Multibalenia obsahujúce 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet. Každé balenie s 30 filmom obalenými tabletami obsahuje vysúšadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (LEN JEDNOTLIVÉ BALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Juluca 50 mg/25 mg filmom obalené tablety

dolutegravir/rilpivirín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1282/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

juluca

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (LEN MULTIBALENIA – S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Juluca 50 mg/25 mg filmom obalené tablety

dolutegravir/rilpivirín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30) tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1282/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

juluca

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE
PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA (BEZ BLUE BOXU – SÚČASŤ MULTIBALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Juluca 50 mg/25 mg filmom obalené tablety

dolutegravir/rilpivirín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1282/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

juluca

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FľaŠKY****1. NÁZOV LIEKU**

Juluca 50 mg/25 mg filmom obalené tablety

dolutegravir/rilpivirín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Juluca 50 mg/25 mg filmom obalené tablety

dolutegravir/rilpivirín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Juluca a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Julucu
3. Ako užívať Julucu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Julucu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Juluca a na čo sa používa

Juluca je liek, ktorý obsahuje dve účinné látky používané na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV): dolutegravir a rilpivirín. Dolutegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *inhibítory integrázy (INI)* a rilpivirín patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)*.

Juluca sa používa na liečbu infekcie HIV u dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí užívajú iné antiretrovírusové lieky a ktorých infekcia HIV-1 je pod kontrolou aspoň 6 mesiacov. Juluca môže nahradiť antiretrovírusové lieky, ktoré užívate v súčasnosti.

Juluca udržiava množstvo vírusu HIV v tele na nízkej úrovni. To pomáha zachovávať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Julucu

Neužívajte Julucu

- ak ste alergický na dolutegravir alebo rilpivirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Neužívajte Julucu, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, pretože môžu ovplyvniť spôsob, akým Juluca účinkuje:

- fampridín (známy aj ako dalfampridín; používa sa pri roztrúsenej skleróze)
- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu (zabránenie vzniku) záchvatov kŕčov)
- rifampicín, rifapentín (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy)
- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (lieky na prevenciu a liečbu vredov žalúdka, pálenia záhy alebo gastroezofágového refluxu (t. j. návratu kyslého obsahu žalúdka späť do pažeráka))

- dexametazón (kortikosteroid používaný pri mnohých stavoch, napríklad pri zápale a alergických reakciách) užívaný ústami alebo podávaný injekčne, okrem liečby jednorazovou dávkou
- lieky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný liek používaný na liečbu depresie).

Ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, opýtajte sa svojho lekára, aké lieky ich môžu nahradiť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Alergické reakcie

Juluca obsahuje dolutegravir. Dolutegravir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Julucy.

→ **Prečítajte si informáciu** „Alergické reakcie“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B a/alebo C

Ak máte alebo ste mali **problémy s pečeňou**, vrátane hepatitídy B a/alebo C, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár môže zhodnotiť závažnosť vášho ochorenia pečene predtým, ako rozhodne, či môžete užívať tento liek.

Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie stavy, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie a zápalu,
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami.

Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Julucy.

→ **Prečítajte si informáciu** „Ďalšie možné vedľajšie účinky“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený na použitie u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a Juluca

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Juluca sa nesmie užívať s niektorými ďalšími liekmi (pozri „Neužívajte Julucu“ na začiatku časti 2).

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Juluca účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Juluca môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených v nasledujúcom zozname, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- metformín na liečbu **cukrovky**.
- lieky, ktoré môžu spôsobiť život ohrozujúci nepravidelný tlkot srdca (*Torsade de Pointes*). Keďže tento stav môže byť spôsobený niekoľkými rôznymi liekmi, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak si nie ste istý.
- lieky nazývané **antacidá** na liečbu **poruchy trávenia a pálenia záhy**. **Neužívajte antacidum** v priebehu 6 hodín pred užitím Julucy alebo aspoň 4 hodiny po jej užití (pozri aj časť 3 „Ako užívať Julucu“).
- **výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa a multivitamíny** sa musia užívať v rovnakom čase ako Juluca a s jedlom. Ak tieto výživové doplnky nemôžete užívať v rovnakom čase ako Julucu, **neužívajte výživový doplnok s obsahom vápnika, výživový doplnok s obsahom železa alebo multivitamín** v priebehu

6 hodín pred užitím Julucy alebo aspoň 4 hodiny po jej užití (pozri aj časť 3 „Ako užívať Julucu“).

- lieky nazývané **antagonisty H₂-receptorov** (napríklad cimetidín, famotidín, nizatidín, ranitidín) na liečbu **vredov žalúdka alebo čreva** alebo používané na **zmiernenie pálenia záhy spôsobeného refluxom**. **Neužívajte tieto lieky** v priebehu 12 hodín pred užitím Julucy alebo aspoň 4 hodiny po jej užití (pozri aj časť 3 „Ako užívať Julucu“).
- akékoľvek lieky na liečbu **infekcie HIV**.
- rifabutín na liečbu tuberkulózy (TBC) a iných **bakteriálnych infekcií**. Ak užívate rifabutín, váš lekár vám možno bude musieť predpísať dodatočnú dávku rilpivirínu na liečbu infekcie HIV (pozri časť 3 „Ako užívať Julucu“).
- artemether/lumefantrín používané na prevenciu nakazenia sa **maláriou**.
- klaritromycín a erytromycín na liečbu **bakteriálnych infekcií**.
- metadón používaný na liečbu závislosti od opiátov.
- dabigatran etexilát používaný na liečbu alebo prevenciu **krvných zrazenín**.

→ Ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.
Váš lekár môže rozhodnúť, že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

→ **použitie Julucy sa neodporúča**. Poradíte sa so svojim lekárom.

Ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť, ihneď sa poradíte so svojim lekárom. Lekár prehodnotí vašu liečbu. Neprestaňte užívať Julucu bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom, pretože to môže ublížiť vám aj vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Malé množstvo dolutegraviru, zložky obsiahnutej v Juluce, môže prejsť do vášho materského mlieka. Nie je známe, či ďalšia zložka rilpivirín môže prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Juluca u vás môže vyvolať závraty, únavu alebo ospalosť a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

→ Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Juluca obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Julucu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka Julucy je **jedna tableta jedenkrát denne**. Julucu **musíte užívať s jedlom**. Jedlo je dôležité na to, aby sa dosiahli správne hladiny lieku v tele. Výživný nápoj bohatý na bielkoviny nie je náhradou jedla.
- Tabletu nežujte, nedrhte ani nedeľte, aby sa zaistilo užitie celej dávky.

Rifabutín

Rifabutín, liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, môže znižovať množstvo Julucy v tele a znižovať jej účinnosť.

Ak užívate rifabutín, váš lekár vám možno bude musieť predpísať dodatočnú dávku rilpivirínu. Tabletú rilpivirínu užívajte v rovnakom čase ako Julucu.

→ Požiadaajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania rifabutínu s Julucou.

Antacidá

Antacidá, na liečbu poruchy trávenia a pálenia záhy, môžu brániť vstrebávaniu Julucy v tele a znižovať jej účinnosť.

Neužívajte antacidum v priebehu 6 hodín pred užitím Julucy alebo aspoň 4 hodiny po jej užití.

→ Požiadaajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania liekov, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny, s Julucou.

Výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny

Výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny môžu brániť vstrebávaniu Julucy v tele a znižovať jej účinnosť.

Výživové doplnky s obsahom vápnika, výživové doplnky s obsahom železa alebo multivitamíny sa musia užívať v rovnakom čase ako Juluca. Juluca sa musí užívať s jedlom.

Ak tieto výživové doplnky nemôžete užívať v rovnakom čase ako Julucu, neužívajte výživový doplnok s obsahom vápnika, výživový doplnok s obsahom železa alebo multivitamín v priebehu 6 hodín pred užitím Julucy alebo aspoň 4 hodiny po jej užití.

→ Požiadaajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania výživových doplnkov s obsahom vápnika, výživových doplnkov s obsahom železa alebo multivitamínov s Julucou.

Antagonisty H₂-receptorov (napríklad cimetidín, famotidín, nizatidín, ranitidín)

Antagonisty H₂-receptorov môžu brániť vstrebávaniu Julucy v tele a znižovať jej účinnosť.

Neužívajte tieto lieky v priebehu 12 hodín pred užitím Julucy alebo aspoň 4 hodiny po jej užití.

→ Požiadaajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania týchto liekov s Julucou.

Ak užijete viac Julucy, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Julucy, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Ak je to možné, ukážte mu balenie Julucy.

Ak zabudnete užiť Julucu

Ak si na užitie tablety Julucy spomeniete do 12 hodín od zvyčajného času jej užitia, tabletu musíte užiť čo najskôr, ako je to možné. Tabletú Julucy musíte užiť s jedlom. Potom užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Ak si na užitie tablety Julucy spomeniete po 12 hodinách od zvyčajného času jej užitia, zabudnutú dávku vynechajte a užite až ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

→ **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak budete vracat' po menej ako 4 hodinách od užitia Julucy, užite dodatočnú tabletu s jedlom.

Ak budete vracat' po viac ako 4 hodinách od užitia Julucy, nie je potrebné, aby ste užili dodatočnú dávku a užite až ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Neprestaňte užívať Julucu bez odporúčania vášho lekára

Užívajte tento liek tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ju užívať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého, preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.

Alergické reakcie

Juluca obsahuje dolutegravir. Dolutegravir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. U osôb, ktoré užívajú dolutegravir, je táto reakcia menej častá (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb). Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- kožná vyrážka
- vysoká teplota (horúčka)
- nedostatok energie (únava)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (angioedém), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov

→ **okamžite vyhľadajte lekára.** Váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi a môže vám povedať, aby ste prestali užívať Julucu.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- bolesť hlavy
- závraty
- hnačka
- pocit na vracanie (nauzea)
- ťažkosti so zaspávaním (insomnia).

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:

- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (aminotransferáz)
- zvýšenie hladiny cholesterolu
- zvýšenie hladiny pankreatickej amylázy (tráviaci enzým).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- nechutenstvo
- vyrážka
- svrbenie (pruritus)
- vracanie
- bolesť žalúdka (brucha) alebo žalúdočná (brušná) nepohoda
- prírastok telesnej hmotnosti
- vetry (flatulencia)
- ospalosť
- poruchy spánku
- nezvyčajné sny
- nedostatok energie (únava)
- depresia (pocity hlbokého smútku a bezcennosti)
- depresívna nálada
- úzkosť
- suchosť v ústach.

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:

- zvýšenie hladiny enzýmov tvorených vo svaloch (kreatínfosfokináza)
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi
- nízky počet bielych krviniek
- zníženie hladiny hemoglobínu
- zvýšenie hladín triacylglycerolov (typ tukov)
- zvýšenie hladiny lipázy (enzým podieľajúci sa na rozklade tukov)
- zvýšenie hladiny bilirubínu (v teste funkcie pečene) v krvi.

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- alergická reakcia (reakcia z precitlivenosti) (pozri „Alergické reakcie“ uvedené vyššie v tejto časti)
- zápal pečene (hepatitída)
- samovražedné myšlienky a samovražedné správanie (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím)
- panický záchvat
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:

- zlyhanie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok alebo nezvyčajne tmavý moč)
- samovražda (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím).

→ **Bezodkladne povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy súvisiace s duševným zdravím (pozri aj iné problémy súvisiace s duševným zdravím vyššie).

Frekvencia neznáma

Častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov:

- prejavy alebo príznaky zápalu alebo infekcie, napríklad horúčka, triaška, potením (syndróm imunitnej reaktívácie).
- stav, pri ktorom sa správne netvoria červené krvinky (*sideroblastická anémia*).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Môžu sa objaviť príznaky infekcie, ktoré sú spôsobené znovuvzplanutím predchádzajúcich, skrytých infekcií, proti ktorým telo začne bojovať. Príznaky zvyčajne zahŕňajú horúčku a niektoré z nasledujúcich:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním.

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (autoimunitné poruchy). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj a nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

→ **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané osteonekróza. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou

- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

→ **povedzte to svojmu lekárovi.**

Vplyv na telesnú hmotnosť, hladiny lipidov a glukózy v krvi

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a niekedy to súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Julucu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Vysúšadlo nevyberajte.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Juluca obsahuje

- Liečivá sú dolutegravir a rilpivirín. Každá tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, povidón (K29/32), sodná soľ karboxymetylškrobu, stearyl-fumarát sodný, monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy, povidón (K30), polysorbát 20, silicifikovaná mikrokryštalická celulóza, čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172). Pozri „Neužívajte Julucu“ a „Juluca obsahuje laktózu“ v časti 2.
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ako vyzerá Juluca a obsah balenia

Filmom obalené tablety Julucy sú ružové, oválne, obojstranne vypuklé tablety s označením „SV J3T” na jednej strane.

Filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách uzatvorených detským bezpečnostným uzáverom. Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet a vysúšadlo na zníženie vlhkosti. Po otvorení fľašky nechajte vysúšadlo vo fľaške, nevyberajte ho.

K dispozícii sú aj multibalenia obsahujúce 90 filmom obalených tabliet (3 balenia po 30 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.