## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Juluca 50 mg/25 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 25 mg rilpivirinu ve formě rilpivirin-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna potahovaná tableta obsahuje 52 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Růžové oválné bikonvexní tablety o rozměru přibližně 14x7 mm s označením „SV J3T“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Juluca je indikována k léčbě infekce virem lidské imunodeficience typu 1 (HIV-1) u dospělých, kteří jsou virologicky suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) na stabilním antiretrovirovém režimu po dobu minimálně šesti měsíců bez anamnézy virologického selhání a bez známé nebo předpokládané rezistence k jakémukoli nenukleosidovému inhibitoru reverzní transkriptázy nebo inhibitoru integrázy (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii kombinací dolutegravir/rilpivirin má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Juluca je jedna tableta jednou denně. Tabletu je nutno užívat s jídlem (viz bod 5.2).

V případě indikace ukončení léčby jednou z léčivých látek nebo úpravy dávky jedné z léčivých látek jsou k dispozici přípravky obsahující zvlášť dolutegravir nebo rilpivirin (viz bod 4.5). V těchto případech se lékař má řídit souhrnem údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

*Zmeškaná dávka*
Zapomene-li pacient užít dávku přípravku Juluca, má užít vynechanou dávku spolu s jídlem, jakmile je to možné za předpokladu, že další dávka není plánována během 12 hodin. Je-li další dávka plánována během 12 hodin, pacient zmeškanou dávku vynechá a pokračuje v obvyklém dávkovacím schématu.

Zvrací-li pacient během 4 hodin po užití dolutegraviru/rilpivirinu, je nutno užít další tabletu dolutegraviru/rilpivirinu spolu s jídlem. Zvrací-li pacient po více než 4 hodinách po užití dolutegraviru/rilpivirinu, není třeba až do další plánované dávky užít další dávku dolutegraviru/rilpivirinu.

*Starší pacienti*
O užívání přípravku Juluca u pacientů od věku 65 let jsou omezené údaje. Neexistuje důkaz, že starší pacienti potřebují odlišnou dávku než mladší dospělí pacienti (viz bod 5.2).

*Porucha funkce ledvin*
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin se má dolutegravir/rilpivirin užívat s opatrností, protože plazmatické koncentrace rilpivirinu mohou být vzhledem k renální dysfunkci zvýšené (viz body 4.5 a 5.2). Pro jedince na dialýze nejsou dostupné žádné údaje, ačkoli se neočekává, že by hemodialýza nebo peritoneální dialýza měly vliv na expozici dolutegraviru nebo rilpivirinu (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater*
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A nebo B) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno kombinaci dolutegravir/rilpivirin užívat s opatrností. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) nejsou dostupné žádné údaje, proto se u těchto pacientů dolutegravir/rilpivirin nedoporučuje (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*
Bezpečnost a účinnost přípravku Juluca u dětí a dospívajících ve věku méně než 18 let nebyly dosud stanoveny. Dosud dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale nelze dát žádné doporučení k dávkování.

Způsob podání

Perorální podání
Juluca se užívá perorálně jednou denně spolu **s jídlem** (viz bod 5.2). Doporučuje se spolknout potahovanou tabletu celou spolu s vodou, nežvýkat ji ani nedrtit.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s následujícími léčivými přípravky:
- fampridin (také známým jako dalfampridin);
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin;
- rifampicin, rifapentin;
- inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- systémově podávaný dexamethason, s výjimkou léčby jednorázovou dávkou;
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

U dolutegraviru byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které byly charakterizovány vyrážkou, konstitucionálními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně závažných jaterních reakcí. Jakmile se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivních reakcí (zahrnující mimo jiné těžkou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou vzestupem hodnot jaterních enzymů, horečku, celkovou malátnost, únavu, bolest svalů nebo kloubů, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, otok obličeje, eozinofilii, angioedém), je nutno léčbu dolutegravirem/rilpivirinem okamžitě ukončit. Je nutno monitorovat klinický stav včetně jaterních aminotransferáz a bilirubinu. Prodlení ukončení léčby dolutegravirem/rilpivirinem po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožujícím alergickým reakcím.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů a tělesné hmotnosti existují v některých případech důkazy souvislosti s léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedená doporučení pro léčbu infekce HIV. Poruchy lipidů mají být léčeny dle klinického nálezu.

Kardiovaskulární systém

Při supraterapeutických dávkách (75 a 300 mg jednou denně) byl rilpivirin spojen s prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu (EKG) (viz body 4.5 a 5.1). Rilpivirin v doporučeném dávkování 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným účinkem na QTc. Dolutegravir/rilpivirin je nutno užívat s opatrností při současném podávání s léčivými přípravky se známým rizikem arytmie torsade de pointes.

Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že užívání dolutegraviru/rilpivirinu infekci HIV nevyléčí a že se u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto mají zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou těchto nemocí spojených s infekcí HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, bisfosfonátů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Pacienti s hepatitidou B nebo C

Pro pacienty se současnou infekcí virem hepatitidy B nejsou dostupné žádné klinické údaje. Ke zvládnutí infekce HIV u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B se lékaři mají řídit platnými doporučeními pro léčbu. Pro pacienty se současnou infekcí virem hepatitidy C je dostupné omezené množství údajů. U pacientů léčených dolutegravirem a rilpivirinem současně infikovaných virem hepatitidy C byla pozorována vyšší incidence zvýšení jaterních enzymů (stupeň 1) ve srovnání s pacienty bez této současné infekce. U pacientů se současnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C se doporučuje monitorování funkce jater.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Dolutegravir/rilpivirin se nemá podávat s jinými antiretrovirotiky pro léčbu infekce HIV (viz bod 4.5).

Juluca se nemá užívat s jakýmkoli jiným léčivým přípravkem obsahujícím dolutegravir nebo rilpivirin, s výjimkou současného podávání s rifabutinem (viz bod 4.5).

*Antagonisté $H_2$-receptorů*
Dolutegravir/rilpivirin se nemá podávat v tutéž dobu jako antagonisté $H_2$-receptorů. Tyto léčivé přípravky se doporučuje podávat 12 hodin před podáním dolutegraviru/rilpivirinu nebo 4 hodiny po něm (viz bod 4.5).

*Antacida*
Dolutegravir/rilpivirin se nemá podávat v tutéž dobu jako antacida. Tyto léčivé přípravky se doporučuje podávat 6 hodin před podáním dolutegraviru/rilpivirinu nebo 4 hodiny po něm (viz bod 4.5).

*Doplňky stravy a multivitaminy*
Doplňky vápníku nebo doplňky železa nebo multivitaminy se mají podávat v tutéž dobu jako dolutegravir/rilpivirin spolu s jídlem. Nelze-li doplňky vápníku nebo železa nebo multivitaminy užít v tutéž dobu jako dolutegravir/rilpivirin, doporučuje se podávat tyto doplňky 6 hodin před podáním dolutegraviru/rilpivirinu nebo 4 hodiny po něm (viz bod 4.5).

*Metformin*
Dolutegravir zvýšil koncentrace metforminu. Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru/rilpivirinu spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se udržela kontrola glykemie (viz bod 4.5). Metformin se vylučuje ledvinami, proto je při současné léčbě dolutegravirem/rilpivirinem důležité monitorovat funkci ledvin. Tato kombinace může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) stupně 3a, tj. 45-59 ml/min] zvýšit riziko laktátové acidózy, doporučuje se tedy opatrnost. Je nutno důsledně zvážit snížení dávky metforminu.

Syndrom imunitní rekonstituce

U pacientů nakažených HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a vést k závažnému klinickému stavu nebo zhoršení symptomů. Většinou byly takové reakce pozorovány během prvních několika týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli symptomy zánětu je nutno vyhodnotit a je-li to nutné, zahájit léčbu. Ve stavu imunitní reaktivace byl hlášen také výskyt autoimunitních onemocnění (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), doba do nástupu je však variabilnější a k těmto příhodám může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

Pomocné látky

Juluca obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Juluca je určena pro užívání jako komplexní léčebný režim pro léčbu infekce HIV-1, a proto se nemá podávat s jinými antiretrovirotiky pro léčbu infekce HIV. Proto se neuvádějí informace týkající se interakcí s jinými antiretrovirotiky. Juluca obsahuje dolutegravir a rilpivirin, proto kterákoli interakce identifikovaná u některé z těchto látek je relevantní i pro přípravek Juluca. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku dolutegraviru a rilpivirinu

Dolutegravir je eliminován zejména metabolismem zprostředkovaným uridindifosfátglukuronosyltransferázou (UGT1)1A1. Dolutegravir je také substrátem UGT1A3, UGT1A9, cytochromu P450 (CYP)3A4, P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence ke karcinomu prsu (BCRP); proto léčivé přípravky, které indukují tyto enzymy, mohou snižovat koncentrace dolutegraviru v plazmě a snižovat jeho terapeutický účinek (viz tabulka 1). Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s jinými léčivými přípravky, které inhibují tyto enzymy, může zvýšit koncentraci dolutegraviru v plazmě (viz tabulka 1).

Absorpce dolutegraviru je snižována některými antacidy (viz tabulka 1).

Rilpivirin je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A. Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A, mohou tedy ovlivňovat clearance rilpivirinu (viz bod 5.2). Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s léčivými přípravky, které indukují CYP3A, může vést ke snížení koncentrací rilpivirinu v plazmě, což může snížit terapeutický účinek dolutegraviru/rilpivirinu (viz tabulka 1). Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A může vést ke zvýšení koncentrace rilpivirinu v plazmě (viz tabulka 1). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin se má dolutegravir/rilpivirin v kombinaci se silným inhibitorem CYP3A užívat pouze v případě, že přínos převáží riziko (viz bod 4.2).

Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s léčivými přípravky, které zvyšují pH žaludku, může vést ke snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě, což může potenciálně snížit terapeutický účinek dolutegraviru/rilpivirinu.

Účinek dolutegraviru a rilpivirinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Na základě *in vivo* a/nebo *in vitro* údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, jež jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů, jako např. CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (více informací viz bod 5.2).

Dolutegravir inhibuje *in vitro* renální transportér organických kationtů 2 (OCT2) a transportér vylučování léčiv a toxinů 1 (MATE1). *In vivo* byl u pacientů pozorován 10-14% pokles clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na transportu OCT2 a MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat koncentrace léčivých přípravků v plazmě, jejichž exkrece je závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 (např. fampridin [také známým jako dalfampridin], metformin) (viz tabulka 1 a body 4.3 a 4.4).

*In vitro* inhiboval dolutegravir transportéry zpětného vstřebávání v ledvinách, transportéry organických aniontů (OAT)1 a OAT3. Na základě nedostatku účinku na farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru *in vivo* je inhibice OAT1 *in vivo* nepravděpodobná. Inhibice OAT3 nebyla studována *in vivo*. Dolutegravir může zvyšovat koncentrace léčivých přípravků v plazmě, jejichž exkrece je závislé na OAT3.

Rilpivirin v dávce 25 mg jednou denně pravděpodobně nemá klinicky významný účinek na expozici léčivým přípravkům metabolizovaným enzymy CYP.

Rilpivirin inhibuje P-gp *in vitro* ($IC_{50}$ je 9,2 µM). V klinické studii rilpivirin neovlivňoval významně farmakokinetiku digoxinu. Nelze však úplně vyloučit, že rilpivirin může zvyšovat expozici jiným léčivým přípravkům transportovaným P-gp, které jsou citlivější k intestinální inhibici P-gp, např. dabigatran-etexilátu.

Rilpivir je *in vitro* inhibitorem transportéru MATE-2K s $IC_{50}$ < 2,7 nM. Klinický význam tohoto nálezu není zatím znám.

Tabulka interakcí

Vybrané stanovené a teoretické interakce mezi dolutegravirem, rilpivirinem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „$C_{max}$“, minimální pozorovaná koncentrace jako „$C_{min}$“koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „Cτ“.).

**Tabulka 1 Lékové interakce**

| **Léčiva podle terapeutické oblasti** | **Interakce Změna geometrického průměru (%)** | **Doporučení týkající se současného podávání** |
|---|---|---|
| **Antivirotika** | | |
| Tenofovir-disoproxil/ dolutegravir[1]<br><br>Tenofovir-disoproxil/ rilpivirin[1,2] | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 1 %<br>$C_{max}$ ↓ 3 %<br>Cτ ↓ 8 %<br><br>Tenofovir ↔<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br><br>Tenofovir<br>AUC ↑ 23 %<br>$C_{min}$ ↑ 24 %<br>$C_{max}$ ↑ 19 % | Není požadována úprava dávky. |
| Tenofovir-alafenamid/ dolutegravir<br><br>Tenofovir-alafenamid/rilpivirin[1] | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔ | Není požadována úprava dávky. |
| Lamivudin/ dolutegravir<br><br>Lamivudin/rilpivirin | Dolutegravir ↔<br><br>Rilpivirin ↔<br>(Nebylo studováno) | Není požadována úprava dávky. |
| Entekavir/ dolutegravir<br><br>Entekavir/rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>(Nebylo studováno) | Není požadována úprava dávky. |
| Daklatasvir/ dolutegravir[1]<br><br>Daklatasvir/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 33 %<br>$C_{max}$ ↑ 29 %<br>Cτ ↑ 45 %<br><br>Daklatasvir ↔<br><br>Rilpivirin ↔ | Není požadována úprava dávky. |

| | | |
|---|---|---|
| Simeprevir/ dolutegravir<br><br>Simeprevir/rilpivirin | Dolutegravir ↔<br><br>Rilpivirin ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↑ 25 %<br>$C_{max}$ ↔<br>Simeprevir ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↑ 10 % | Není požadována úprava dávky. |
| Sofosbuvir/ dolutegravir[1]<br><br>Sofosbuvir/rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>Sofosbuvir ↔<br>AUC ↔<br>$C_{max}$ ↑ 21 %<br>Metabolit sofosbuviru GS-331007 ↔<br>AUC ↔<br>$C_{max}$ ↔ | Není požadována úprava dávky. |
| Ledipasvir/sofosbuvir/ solutegravir[1]<br><br>Ledipasvir/sofosbuvir/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>AUC ↓ 5 %<br>$C_{min}$ ↓ 7 %<br>$C_{max}$ ↓ 3 %<br>Ledipasvir ↔<br>AUC ↑ 2 %<br>$C_{min}$ ↑ 2 %<br>$C_{max}$ ↑ 1 %<br>Sofosbuvir ↔<br>AUC ↑ 5 %<br>$C_{max}$ ↓ 4 %<br>Metabolit sofosbuviru GS-331007 ↔<br>AUC ↑ 8 %<br>$C_{min}$ ↑ 10 %<br>$C_{max}$ ↑ 8 % | Není požadována úprava dávky. |

| | | |
|---|---|---|
| Sofosbuvir/<br>velpatasvir/<br>dolutegravir[1]<br><br>Sofosbuvir/<br>velpatasvir/<br>rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>Sofosbuvir ↔<br>AUC ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>Metabolit sofosbuviru GS-331007 ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>Velpatasvir ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔ | Není požadována úprava dávky. |
| Ribavirin/dolutegravir<br><br>Ribavirin/rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>(Nebylo studováno) | Není požadována úprava dávky. |
| **Jiné léčivé látky** | | |
| *Antiarytmika* | | |
| Digoxin/dolutegravir<br><br>Digoxin/rilpivirin[1] | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br><br>Digoxin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↔ | Není požadována úprava dávky. |
| *Antiepileptika* | | |
| Karbamazepin/<br>dolutegravir[1]<br><br>Karbamazepin/<br>rilpivirin | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 49 %<br>$C_{max}$ ↓ 33 %<br>Cτ ↓ 73 %<br><br>Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se významné snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě (indukce enzymů CYP3A). | Metabolické induktory mohou významně snižovat koncentrace dolutegravir/rilpivirinu v plazmě, což vede ke ztrátě terapeutického účinku. Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s těmito metabolickými induktory je kontraindikováno (viz bod 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| Oxkarbazepin<br>Fenytoin<br>fenobarbital/<br>dolutegravir<br><br><br><br><br><br>Oxkarbazepin<br>Fenytoin<br>fenobarbital/<br>rilpivirin | Dolutegravir ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se pokles vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice, jako bylo pozorováno u karbamazepinu.<br><br>Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se významné snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě (indukce enzymů CYP3A). | Metabolické induktory mohou významně snižovat koncentrace dolutegraviru/rilpivirinu v plazmě, což vede ke ztrátě terapeutického účinku. Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s těmito metabolickými induktory je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| *Azolová antimykotika* | | |
| Ketokonazol/<br>dolutegravir<br><br>Ketokonazol/<br>rilpivirin[1,2] | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↑ 49 %<br>$C_{min}$ ↑ 76 %<br>$C_{max}$ ↑ 30 %<br>(inhibice enzymů CYP3A).<br><br>Ketokonazol<br>AUC ↓ 24 %<br>$C_{min}$ ↓ 66 %<br>$C_{max}$ ↔<br>(indukce CYP3A způsobená vysokou dávkou rilpivirinu ve studii). | Není požadována úprava dávky. |
| Flukonazol<br>Itrakonazol<br>Isavukonazol<br>Posakonazol<br>Vorikonazol/<br>dolutegravir<br><br><br><br>Flukonazol<br>Itrakonazol<br>Isavukonazol<br>Posakonazol<br>Vorikonazol/<br>rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br><br><br><br><br>Rilpivirin ↑<br>Nebylo studováno. Může způsobit zvýšení koncentrace rilpivirinu v plazmě (inhibice enzymů CYP3A). | Není požadována úprava dávky. |

| | | |
|---|---|---|
| *Rostlinné přípravky* | | |
| Třezalka tečkovaná/ dolutegravir<br><br>Třezalka tečkovaná/ rilpivirin | Dolutegravir ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekávají se podobná snížení expozice, jaká byla pozorována u karbamazepinu.<br><br>Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekávají se významná snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě (indukce enzymů CYP3A). | Současné podávání může způsobovat významný pokles koncentrace rilpivirinu v plazmě. To může vést ke ztrátě terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirinu. Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s třezalkou tečkovanou je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| *Blokátor draslíkových kanálů* | | |
| Fampridin (také známý jako dalfampridin)/ dolutegravir | Fampridin ↑ | Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s dolutegravirem/rilpivirinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| *hibitory protonové pumpy* | | |
| Omeprazol<br>Lansoprazol<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol<br>Esomeprazol/ dolutegravir<br><br>Omeprazol/ rilpivirin[1,2]<br><br>Lansoprazol<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol<br>Esomeprazol/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↓ 40 %<br>$C_{min}$ ↓ 33 %<br>$C_{max}$ ↓ 40 %<br>(snížení absorpce vzhledem ke zvýšení pH žaludku).<br><br>Omeprazol<br>AUC ↓ 14 %<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↓ 14 %<br><br>Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se významné snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH žaludku). | Současné podávání může významně snižovat koncentraci rilpivirinu v plazmě. To může vést ke ztrátě terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirinu. Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s inhibitory protonové pumpy je kontraindikováno (viz bod 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| *Antagonisté $H_2$-receptorů* | | |
| Famotidin<br>Cimetidin<br>Nizatidin<br>Ranitidin/<br>dolutegravir | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno) | Kombinace dolutegraviru/rilpivirinu a antagonistů $H_2$-receptorů se má užívat se zvýšenou opatrností. Mají se používat pouze antagonisté $H_2$-receptorů, které lze dávkovat jednou denně.<br><br>Antagonisty $H_2$-receptorů je nutno užívat s významným časovým odstupem od podání dolutegraviru/rilpivirinu (minimálně 4 hodiny po podání nebo 12 hodin před ním). |
| Famotidin/<br>rilpivirin[1,2]<br>40 mg jednorázová dávka užitá 12 hodin po rilpivirinu | Rilpivirin<br>AUC ↓ 9 %<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↔ | |
| Famotidin/<br>rilpivirin[1,2]<br>40 mg jednorázová dávka užitá 2 hodiny před rilpivirinem | Rilpivirin<br>AUC ↓ 76 %<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↓ 85 %<br>(snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH žaludku). | |
| Famotidin/<br>rilpivirin[1,2]<br>40 mg jednorázová dávka užitá 4 hodiny po rilpivirinu | Rilpivirin<br>AUC ↑ 13 %<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↑ 21 % | |
| Cimetidin<br>Nizatidin<br>Ranitidin/<br>rilpivirin | Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se významné snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH žaludku). | |
| *Antacida a potravinové doplňky* | | |
| Antacida (např. hydroxid hlinitohořečnatý, a/nebo uhličitan vápenatý)/ dolutegravir[1] | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 74 %<br>$C_{max}$ ↓ 72 %<br>$C_{24}$ ↓ 74 %<br>(Komplexní vazba na polyvalentní ionty). | Kombinace dolutegraviru/rilpivirinu a antacid se má užívat se zvýšenou opatrností. Antacida se mají užívat s dostatečným časovým odstupem od podání dolutegraviru/rilpivirinu (minimálně 6 hodin před podáním nebo 4 hodiny po něm). |
| Antacida (např. hydroxid hlinitohořečnatý, a/nebo uhličitan vápenatý)/rilpivirin | Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se významné snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH žaludku). | |
| Doplňky vápníku/dolutegravir[1] | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 39 %<br>$C_{max}$ ↓ 37 %<br>$C_{24}$ ↓ 39 %<br>(Komplexní vazba na polyvalentní ionty). | Kombinace dolutegraviru/rilpivirinu a doplňků se má užívat se zvýšenou opatrností. Doplňky vápníku, doplňky železa nebo multivitaminy se mají podávat v tutéž dobu jako dolutegravir/rilpivirin spolu s jídlem. |

| | | |
|---|---|---|
| Doplňky železa/dolutegravir[1] | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 54 %<br>$C_{max}$ ↓ 57 %<br>$C_{24}$ ↓ 56 %<br>(Komplexní vazba na polyvalentní ionty). | Nelze-li doplňky vápníku, železa nebo multivitaminy užívat v tutéž dobu jako dolutegravir/rilpivirin, je nutno je užít s dostatečným časovým odstupem od podání dolutegraviru/rilpivirinu (minimálně 6 hodin před podáním nebo 4 hodiny po něm). |
| Multivitamin/ dolutegravir[1] | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 33 %<br>$C_{max}$ ↓ 35 %<br>$C_{24}$ ↓ 32 %<br>(Komplexní vazba na polyvalentní ionty). | |
| *Kortikosteroidy* | | |
| Prednison/ dolutegravir[1]<br><br>Prednison/rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 11 %<br>$C_{max}$ ↑ 6 %<br>Cτ ↑ 17 %<br><br>Rilpivirin ↔<br>(Nebylo studováno) | Není požadována úprava dávky. |
| Dexamethason/ dolutegravir<br><br>Dexamethason/ rilpivirin (systémově podávaný, s výjimkou jednorázové dávky) | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě (indukce enzymů CYP3A). | Současné podávání může významně snižovat koncentraci rilpivirinu v plazmě. To může vést ke ztrátě terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirinu. Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu se systémově podávaným dexamethasonem (s výjimkou jednorázové dávky) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno zvážit možné alternativy, zejména pro dlouhodobé podání. |
| *Antidiabetika* | | |
| Metformin/ dolutegravir[1]<br><br>Metformin/ rilpivirin[1] | Metformin ↑<br>AUC ↑ 79 %<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↑ 66 %<br><br>Metformin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↔ | Při zahajování nebo ukončování současného podávání dolutegraviru/rilpivirinu s metforminem je nutno zvážit úpravu dávky metforminu, aby se udržela kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku laktátové acidózy kvůli zvýšené koncentraci metforminu (viz bod 4.4). |

| | | |
|---|---|---|
| *Antituberkulotika* | | |
| Rifampicin/ dolutegravir[1]<br><br><br><br><br><br><br><br>Rifampicin/ rilpivirin[1,2] | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 54 %<br>$C_{max}$ ↓ 43 %<br>Cτ ↓72 %<br>(indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A).<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↓ 80 %<br>$C_{min}$ ↓ 89 %<br>$C_{max}$ ↓ 69 %<br>(indukce enzymů CYP3A).<br><br>Rifampicin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↔<br>25-desacetyl-rifampicin<br>AUC ↓ 9 %<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↔ | Současné podávání může významně snižovat koncentraci rilpivirinu v plazmě. To může vést ke ztrátě terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirinu. Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s rifampicinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| Rifabutin/ dolutegravir[1]<br><br><br><br><br><br><br><br>Rifabutin/rilpivirin[1]<br>300 mg jednou denně<br><br><br><br><br><br><br><br>300 mg jednou denně (+ 25 mg rilpivirinu jednou denně)<br><br><br><br>300 mg jednou denně (+ 50 mg rilpivirinu jednou denně) | Dolutegravir ↔<br>AUC ↓ 5 %<br>$C_{max}$ ↑ 16 %<br>Cτ ↓ 30 %<br>(indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A).<br><br>Rifabutin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>25-*O*-desacetyl-rifabutin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↓ 42 %<br>$C_{min}$ ↓ 48 %<br>$C_{max}$ ↓ 31 %<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↑ 16 %*<br>$C_{min}$ ↔*<br>$C_{max}$ ↑ 43 %*<br><br>* ve srovnání se samostatnými 25 mg rilpivirinu jednou denně<br><br>(indukce enzymů CYP3A). | Současné podávání může významně snižovat koncentraci rilpivirinu v plazmě (indukce enzymů CYP3A). Je-li Juluca podávána současně s rifabutinem, je nutno po celou dobu současného podávání s rifabutinem užívat navíc 25mg tabletu rilpivirinu denně ve stejnou dobu, jako se užívá Juluca (pro tuto úpravu dávky je dostupná samostatná léková forma rilpivirinu, viz bod 4.2). |

| | | |
|---|---|---|
| Rifapentin/ dolutegravir<br><br>Rifapentin/rilpivirin | Dolutegravir ↓<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se významné snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě. | Současné podávání může významně snižovat koncentraci rilpivirinu v plazmě. To může vést ke ztrátě terapeutického účinku dolutegraviru/rilpivirinu (indukce enzymů CYP3A). Současné podávání dolutegraviru/rilpivirinu s rifapentinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| *Antimalarika* | | |
| Artemether/ lumefantrin/ dolutegravir<br><br>Artemether/ lumefantrin/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↓<br>Nebylo studováno. Očekává se snížení expozice rilpivirinu (indukce enzymů CYP3A). | Kombinaci dolutegraviru/rilpivirinu a artemetheru/lumefantrinu je nutno užívat s opatrností. |
| Atovachon/ proguanil/ dolutegravir<br><br>Atovachon/ proguanil/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>(Nebylo studováno). | Není požadována úprava dávky. |
| *Makrolidová antibiotika* | | |
| Klarithromycin Erythromycin /dolutegravir<br><br>Klarithromycin Erythromycin /rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↑<br>Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice rilpivirinu (inhibice enzymů CYP3A). | Kde je to možné, je nutno zvážit jinou alternativu, jako např. azithromycin. |

| | | |
|---|---|---|
| *Perorální antikoncepce* | | |
| Ethinylestradiol (EE)[1] a norelgestromin (NGMN)[1]/ dolutegravir<br><br>Ethinylestradiol (EE)[1] a norethisteron[1]/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>EE ↔<br>AUC ↑ 3 %<br>$C_{max}$ ↓ 1 %<br><br>NGMN ↔<br>AUC ↓ 2 %<br>$C_{max}$ ↓ 11 %<br><br>Rilpivirin ↔*<br>EE ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↑ 17 %<br><br>Norethisteron ↔<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br><br>*na základě historických kontrol. | Dolutegravir nebo rilpivirin nemění koncentrace ethinylestradiolu a norelgestrominu (dolutegravir) nebo norethisteronu (rilpivirin) v plazmě klinicky významným způsobem. Při současném podávání perorální antikoncepce s přípravkem Juluca není požadována úprava dávkování. |
| *Analgetika* | | |
| Methadon/ dolutegravir[1]<br><br>Methadon/rilpivirin[1] | Dolutegravir ↔<br>Methadon ↔<br>AUC ↓ 2 %<br>$C_{max}$ ↔ 0 %<br>Cτ ↓ 1 %<br><br>Rilpivirin:<br>AUC: ↔*<br>$C_{min}$: ↔*<br>$C_{max}$: ↔*<br><br>R(-) methadon:<br>AUC: ↓ 16 %<br>$C_{min}$: ↓ 22 %<br>$C_{max}$: ↓ 14 %<br><br>*na základě historických kontrol. | Při zahajování podávání methadonu s dolutegravirem/rilpivirinem není požadována úprava dávky. Je však doporučeno klinické monitorování, protože u některých pacientů může být nutná úprava udržovací terapie methadonem. |
| Paracetamol/ dolutegravir<br><br>Paracetamol/ rilpivirin[1,2] | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↑ 26 %<br>$C_{max}$ ↔<br><br>Paracetamol<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↔ | Není požadována úprava dávky. |

| | | |
|---|---|---|
| *Antikoagulancia* | | |
| Dabigatran-etexilát/ dolutegravir<br><br>Dabigatran-etexilát/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>Nebylo studováno.<br>Dabigatran-etexilát ↑<br>Nelze vyloučit riziko zvýšení koncentrace dabigatranu v plazmě (inhibice intestinálního P-gp). | Kombinaci dolutegraviru/rilpivirinua dabigatran-etexilátu je nutno užívat s opatrností. |
| *Inhibitory reduktázy HMG CO-A* | | |
| Atorvastatin/ dolutegravir<br><br>Atorvastatin /rilpivirin[1,2] | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↓ 9 %<br><br>Atorvastatin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↓ 15 %<br>$C_{max}$ ↑ 35 % | Není požadována úprava dávky. |
| *Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5)* | | |
| Sildenafil/ dolutegravir<br><br>Sildenafil/rilpivirin[1,2] | Dolutegravir ↔<br><br>Rilpivirin<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br><br>Sildenafil<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ NA<br>$C_{max}$ ↔ | Není požadována úprava dávky. |
| Vardenafil Tadalafil/dolutegravir<br><br>Vardenafil Tadalafil/ rilpivirin | Dolutegravir ↔<br>(Nebylo studováno)<br><br>Rilpivirin ↔<br>(Nebylo studováno) | Není požadována úprava dávky. |

[1] Interakce mezi dolutegravirem a/nebo rilpivirinem a léčivým přípravkem byla hodnocena v klinické studii. Všechny další lékové interakce jsou předpokládané.

[2] Tato studie interakcí byla provedena s vyšší dávkou, než je doporučená dávka rilpivirinu, aby se posoudil maximální účinek na společně podávaný léčivý přípravek.

NA = není aplikovatelné

Léčivé přípravky prodlužující QT

O potenciálu farmakodynamické interakce mezi rilpivirinem a léčivými přípravky, které prodlužují QTc interval na EKG, je dostupné omezené množství informací. Ve studii se zdravými dobrovolníky se ukázalo, že supraterapeutické dávky rilpivirinu (75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně)

prodloužily QTc interval na EKG (viz bod 5.1). Dolutegravir/rilpivirinje spolu s léčivými přípravky, u nichž je známé riziko arytmie torsade de pointes, nutno užívat s opatrností.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Během těhotenství byly pozorovány nižší expozice dolutegraviru a rilpivirinu (viz body 5.1 a 5.2). Ve studiích fáze III souvisela nižší expozice rilpivirinu, podobná té během těhotenství, se zvýšeným rizikem virologického selhání. Použití přípravku Juluca během těhotenství se nedoporučuje.

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani feto/neonatální toxicitu spojenou s dolutegravirem. Střední množství údajů o těhotných ženách (mezi 300 - 1 000 ukončenými těhotenstvími) nenaznačuje žádnou malformační ani feto/neonatální toxicitu rilpivirinu.

Z použití této dvojkombinace v těhotenství neexistuje žádné nebo jen omezené množství údajů (méně než 300 exponovaných žen).

Bezpečnost a účinnost dvojkombinace (dolutegravir + rilpivirin) nebyly v těhotenství studovány.

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatini a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegraviru.
Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5-1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

Údaje ze studie Tsepamo nevykazují žádný významný rozdíl v prevalenci defektů neurální trubice (0,11 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 9 400 žen) ve srovnání s těmi, které dostávaly antiretrovirovou léčbu bez dolutegraviru při početí (0,11 %), nebo ve srovnání se ženami neinfikovanými virem HIV (0,07 %).

Údaje ze studie Eswatini ukazují stejnou prevalenci defektů neurální trubice (0,08 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 4 800 žen), jako měly děti žen neinfikovaných virem HIV (0,08 %).

Údaje analyzované z antiretrovirového registru těhotných (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) u více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru dolutegravirem ve srovnání s 300 -1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru rilpivirinem nenaznačují zvýšené riziko výskytu závažných vrozených vad při léčbě dolutegravirem nebo rilpivirinem ve srovnání se základní mírou výskytu nebo u žen infikovaných virem HIV. Neexistují žádné nebo jen omezené množství údajů o APR (méně než 300 expozic v těhotenství) o použití dolutegraviru + rilpivirinu u těhotných žen.

Ve studiích reprodukční toxicity dolutegraviru u zvířat nebyly zjištěny žádné nežádoucí výsledky vývoje, včetně defektů neurální trubice. U rilpivirinu studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Dolutegravir prostupuje lidskou placentou. U těhotných žen infikovaných HIV byl medián koncentrace dolutegraviru v pupečníku plodu přibližně 1,3krát vyšší než periferní plazmatická koncentrace u matky.

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

Kojení

Není známo, zda se rilpivirin vylučuje do mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje na zvířatech ukázaly na exkreci rilpivirinu do mléka. Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka (prokázaný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích dolutegraviru nebo rilpivirinu na mužskou nebo ženskou fertilitu nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech neukazují na klinicky relevantní účinek na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Juluca nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, že při léčbě složkami přípravku Juluca byly hlášeny únava, závrať a somnolence. Při posuzování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu pacientův klinický stav a profil nežádoucích účinků.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku Juluca (z klinických studií – viz bod 5.1) byly průjem (2 %) a bolest hlavy (2 %).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s léčbou dolutegravirem (ze souhrnu fáze IIb a fáze III klinických studií) pozorovaným u jednotlivých pacientů byla hypersenzitivní reakce, která zahrnovala vyrážku a závažné účinky na játra (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky v tabulce

Zdroje informací pro bezpečnostní databázi zahrnují 2 identické, randomizované, otevřené studie SWORD-1 a SWORD-2, souhrnné studie jednotlivých složek přípravku a postmarketingové zkušenosti.

Nežádoucí účinky, které byly pravděpodobně spojeny s léčbou složkami přípravku Juluca z klinických studií a postmarketingových zkušeností, jsou uvedeny v tabulce 2 podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků přípravku Juluca na základě klinické studie a postmarketingové zkušenosti s přípravkem Juluca a jeho jednotlivými složkami**

| Třída orgánového systému (SOC) | Kategorie frekvence* | Nežádoucí účinek léčiva |
|---|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | časté | snížení počtu leukocytů<br><br>snížení koncentrace hemoglobinu<br><br>snížení počtu trombocytů |
| Poruchy imunitního | méně časté | hypersenzitivita (viz bod 4.4) |

| | | |
|---|---|---|
| systému | není známo | syndrom imunitní reaktivace |
| Poruchy metabolismu a výživy | velmi časté | zvýšení hladiny celkového cholesterolu (nalačno)<br><br>zvýšení hladiny LDL cholesterolu (nalačno) |
| | časté | snížení chuti k jídlu<br><br>zvýšení hladiny triacylglycerolů (nalačno) |
| Psychiatrické poruchy | velmi časté | insomnie |
| | časté | abnormální sny<br><br>deprese<br><br>poruchy spánku<br><br>depresivní nálada<br><br>úzkost |
| | méně časté | sebevražedné myšlenky nebo sebevražedné pokusy (zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychické poruchy), panická ataka |
| | vzácné | dokonaná sebevražda (zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění) |
| Poruchy nervového systému | velmi časté | bolest hlavy<br><br>závratě |
| | časté | somnolence |
| Gastrointestinální poruchy | velmi časté | nauzea<br><br>zvýšení hladiny pankreatické amylázy<br><br>průjem |
| | časté | bolest břicha<br><br>zvracení<br><br>flatulence<br><br>zvýšení hladiny lipázy<br><br>břišní diskomfort<br><br>bolest v nadbřišku<br><br>sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest | velmi časté | zvýšení hladiny aminotransferáz [zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST)] |
| | časté | zvýšení hladiny bilirubinu |
| | méně časté | hepatitida |
| | vzácné | akutní selhání jater** |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | časté | vyrážka<br><br>pruritus |

| | | |
|---|---|---|
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | méně časté | artralgie<br>myalgie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | časté | únava |
| Vyšetření | časté | zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení tělesné hmotnosti |
| * Frekvence byly stanoveny na základě maximálních frekvencí pozorovaných v souhrnu studií SWORD nebo studiích s jednotlivými složkami<br>** Tento nežádoucí účinek byl identifikován při pozorování po uvedení na trh u dolutegraviru v kombinaci s jinými ARV. Kategorie frekvence jako vzácné byla určena na základě hlášení po uvedení na trh. | | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Laboratorní abnormality*

Dolutegravir nebo rilpivirin byly spojeny se zvýšením hladiny sérového kreatininu, které se vyskytlo v prvním týdnu léčby při podávání s jinými antiretrovirotiky. Zvýšení hladiny sérového kreatininu se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby dolutegravirem/rilpivirinema přetrvávala po 148 týdnů. Průměrná změna od výchozího stavu o 9,86 µmol/l (SD 10,4 µmol/l) byla pozorována po 148 týdnech léčby. Tyto změny jsou spojeny s inhibicí aktivního transportu a nejsou považovány za klinicky relevantní, protože se nepromítají do změny rozsahu glomerulární filtrace.

*Metabolické parametry*
Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### 4.9 Předávkování

Po akutním předávkování dolutegravirem nebo rilpivirinem nebyly identifikovány specifické symptomy kromě symptomů uvedených jako nežádoucí účinky.

Další opatření mají být zavedena podle klinického stavu nebo doporučení národního toxikologického centra, je-li k dispozici. Neexistuje specifická léčba předávkování dolutegravirem/rilpivirinem. Dojde-li k předávkování, je nutno nasadit podpůrnou léčbu a pacienta dle potřeby monitorovat, včetně monitorování vitálních funkcí a EKG (QT intervalu). Vzhledem k tomu, že se dolutegravir a rilpivirin vysoce vážou na bílkoviny v plazmě, není pravděpodobné, že by byly významně odstraněny dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR21

Mechanismus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retrovirové deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

Rilpivirin je diarylpyrimidin nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) HIV-1. Účinnost rilpivirinu je způsobena nekompetitivní inhibicí reverzní transkriptázy (RT) HIV-1. Rilpivirin neinhibuje lidské buněčné DNA polymerázy α, β a γ.

Farmakodynamické účinky

*Antivirová účinnost v buněčných kulturách*
$IC_{50}$ pro dolutegravir proti různým laboratorním kmenům byla 0,5 nmol za použití PBMC; za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné $IC_{50}$ byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 izolátů HIV-1 subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota $IC_{50}$ 0,2 nmol (rozmezí 0,02–2,14). Průměrná $IC_{50}$ u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozmezí 0,09–0,61).

Rilpivirin vykazoval účinnost proti laboratorním kmenům divokého typu viru HIV-1 v skutečně infikovaných T-buněčných liniích s mediánem $IC_{50}$ pro HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin *in vitro* vykázal omezenou účinnost proti HIV-2 s hodnotou $IC_{50}$ v rozmezí 2 510 až 10 830 nM.

U rilpivirinu se prokázala také antivirová účinnost proti širokému spektru HIV-1 primárních izolátů skupiny M (subtypy A, B, C, D, F, G, H) s $IC_{50}$ v rozmezí 0,07 až 1,01 nM a primárních izolátů skupiny O s $IC_{50}$ v rozmezí 2,88 až 8,45 nM.

*Účinky lidského séra a sérových proteinů*
Ve 100% lidském séru byla průměrná bílkovinná změna dolutegraviru 75násobná, což vedlo k hodnotě $IC_{90}$ upravené pro bílkoviny 0,064 µg/ml.

Snížení antivirové účinnosti rilpivirinu bylo pozorováno v přítomnosti 1 mg/ml alfa-1-kyselého glykoproteinu, lidského sérového albuminu o koncentraci 45 mg/ml a 50% lidského séra, což prokazuje poměr mediánů $IC_{50}$ 1,8; 39,2, resp. 18,5.

Rezistence

*Rezistence in vitro*
Pro zhodnocení rezistence *in vitro* bylo použito sériové pasážování. U dolutegraviru se vybrané mutace se substitucí na pozicích S153Y a F během 112denního pasážování laboratorních kmenů HIV-1 IIIB objevovaly pomalu. Tyto mutace nebyly selektovány u pacientů léčených dolutegravirem v klinických studiích. Při použití kmene NL432 byly selektovány mutace integrázy E92Q [násobná změna (FC) 3] a G193E (FC 3). Tyto mutace byly selektovány u pacientů léčených dolutegravirem s dříve existující rezistencí k raltegraviru (uvedeno jako sekundární mutace u dolutegraviru).

V dalších selekčních pokusech za použití klinických izolátů subtypu B byla u všech 5 izolátů (od 20 týdnů dále) pozorována mutace R263K. U subtypu C (n = 2) a A/G (n = 2) izolátů byla selektována integrázová substituce R263K u jednoho izolátu a G118R u dvou izolátů. R263K byla v klinickém programu fáze III hlášena od dvou již dříve antiretrovirotiky léčených, INI dosud neléčených jednotlivých jedinců se subtypy B a C, avšak bez vlivu na citlivost k dolutegraviru *in vitro*. G118R snižuje citlivost k dolutegraviru při cílené mutagenezi (FC 10), nebyla však detekována u pacientů dostávajících dolutegravir v programu fáze III.

Primární mutace pro raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q a T66I) neovlivňují jako jednotlivé mutace *in vitro* citlivost k dolutegraviru. Jsou-li v experimentu při cílené mutagenezi k těmto primárním mutacím (s výjimkou Q148) přidány mutace uvedené jako sekundární mutace spojené s inhibitory integrázy (pro raltegravir/elvitegravir), je citlivost dolutegraviru stále

nezměněna na úrovni divokého typu. V případě mutací Q148 je zvyšování FC dolutegraviru pozorováno se zvýšením počtu sekundárních mutací. Vliv mutace Q148 (H/R/K) byl konzistentní s *in vitro* pokusy s pasážováním kmenů s cílenou mutagenezí. V sériovém pasážování s kmenem NL432 s cílenou mutací N155H nebo E92Q nebyla pozorována další selekce rezistence (FC nezměněna, přibližně 1). Naproti tomu při zahájení s kmeny obsahujícími mutaci Q148H (FC 1) byly pozorovány různé sekundární mutace s následným zvýšením FC na hodnoty > 10.

Klinicky relevantní hodnota fenotypové hranice (cut-off FC vs. divoký typ viru) nebyla stanovena; genotypová rezistence byla lepším parametrem pro predikci výstupu.

Kmeny rezistentní k rilpivirinu byly vyselektovány v buněčných kulturách počínaje divokým typem HIV-1 různých původů a subtypů až po NNRTI rezistentní HIV-1. Nejčastěji pozorované aminokyselinové mutace, které se vyskytly, zahrnovaly: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I. Rezistence k rilpivirinu byla stanovena jako násobná změna v hodnotě $EC_{50}$ (FC) nad biologickou limitní hodnotou (BCO) vzorku.

*Rezistence in vivo*
Během 48 týdnů v souhrnu studií SWORD-1 (201636) a SWORD-2 (201637) se srovnatelnými údaji splnily kritéria virologického selhání vedoucího k ukončení léčby (CVW) dva subjekty léčené kombinací dolutegraviru a rilpivirinu a dva subjekty, které pokračovaly v léčbě stávajícím antiretrovirovým režimem (CAR). Během 148 týdnů dosáhlo CVW celkem 11 subjektů užívajících kombinaci dolutegraviru s rilpivirinem, viz tabulka 3. E138E/A a M230M/L, substituce spojené s NNRTI byly v době ukončení léčby detekovány u tří a u dvou subjektů.

**Tabulka 3: Souhrn rezistencí podle lékové skupiny u subjektů ze studií SWORD s potvrzeným virologickým selháním vedoucím k ukončení léčby, ze skupin s časnou i pozdní změnou léčby**

| Režim léčby / Délka expozice (týdny)* | HIV-1 RNA (počet kopií/ml) (časový bod) | | Mutace podle lékové skupiny (FC)*** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | INI | | NNRTI | |
| | SVW | CVW** | BL | VW | BL | VW |
| DTG+RPV / 36 | 88 (24. týden) | 466 (24. týden, UNS) | G193E | G193E (1,02) | žádné | žádné |
| DTG+RPV / 47 | 1 059 771 (36. týden) | 1 018 (36. týden, UNS) | žádné | žádné | žádné | K101K/E (0,75) |
| DTG+RPV / 21 | 162 (64. týden) | 217 (76. týden) | L74I | NR | V108I | NR |
| DTG+RPV / 17 | 833 (64. týden) | 1 174 (64. týden, UNS) | N155N/H G163G/R | V151V/I (NR) | žádné | žádné |
| DTG+RPV / 88 | 278 (76. týden) | 2 571 (88. týden) | žádné | žádné | žádné | E138E/A (1,61) |
| DTG+RPV / 92 | 147 (88. týden) | 289 (88. týden, UNS) | ND | žádné | NR | K103N (5,24) |
| DTG+RPV / 105 | 280 (88. týden) | 225 (100. týden) | žádné | žádné | žádné | žádné |
| DTG+RPV / 105 | 651 (100. týden) | 1 105 (100. týden, UNS) | G193E | NR | K101E, E138A | K101E, E138A, M230M/L (31) |

| Režim léčby / Délka expozice (týdny)* | HIV-1 RNA (počet kopií/ml) (časový bod) | | Mutace podle lékové skupiny (FC)*** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | INI | | NNRTI | |
| | SVW | CVW** | BL | VW | BL | VW |
| DTG+RPV / 120 | 118 (112. týden) | 230 (112. týden, UNS) | E157Q G193E, T97T/A | E157Q, G193E (1,47) | žádné | M230M/L (2) |
| DTG+RPV / 101 | 4 294 (136. týden) | 7 247 (136. týden, UNS) | NR | NR | NR | E138A, L100L/I (4,14) |

* U jednoho subjektu byl test na rezistenci v době virologického selhání neúspěšný, proto nejsou informace zahrnuty v této tabulce.
** CVW byla splněna, když byla virová nálož měřená po 1. dnu studie ve 2 konsekutivních stanoveních ≥ 50 kopií/ml, a při druhém z nich > 200 kopií/ml.
*** Základní stanovení poskytuje jen genotypová data, nikoli fenotypová.

CAR = stávající antiretrovirový režim; DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirin
SVW = podezření na splnění kritérií virologického selhání pro ukončení léčby; CVW = potvrzené splnění kritérií virologického selhání pro ukončení léčby; BL = výsledky testů rezistence při zařazení do studie; VW = výsledky testů rezistence v době dosažení CVW; UNS = neplánovaná návštěva (unscheduled visit); ND = výchozí test nebyl proveden, protože nebyl odebrán vzorek PBMC / plné krve; žádné = nebyla pozorována žádná rezistence; NR = data nejsou reportována kvůli selhání testu nebo nedostupnosti vzorku.

U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve fázích IIb a III nebyl pozorován vývoj rezistence ke skupině inhibitorů integrázy nebo k NRTI (n = 876, sledování 48–96 týdnů).

U pacientů, u nichž léčba dříve selhala, ale kteří dosud nebyli léčeni třídou inhibitorů integrázy (studie SAILING), byly pozorovány substituce pro inhibitory integrázy u 4/354 pacientů (sledování po 48 týdnů) léčených dolutegravirem, což bylo způsobeno kombinací s investigátorem vybraným základním režimem (BR). Z těchto čtyř měli dva jedinci jedinečnou integrázovou substituci R263K s maximem FC 1,93; jeden jedinec měl polymorfní integrázovou substituci V151V/I s maximem FC 0,92 a jeden jedinec měl preexistující integrázové mutace a předpokládá se, že byl již dříve léčen inhibitorem integrázy nebo byl při přenosu nakažen virem rezistentním k inhibitorům integrázy. Mutace R263K byla selektována také *in vitro* (viz výše).

Podle souhrnné analýzy rezistence ve 48. týdnu z klinických studií fáze III provedených u dříve neléčených pacientů mělo 62 (z celkových 72) virologických selhání ve skupině s rilpivirinem údaje o rezistenci na počátku a v době selhání. V této analýze byly mutace spojené s rezistencí (RAM) k NNRTI, které se vyvinuly alespoň při 2 virologických selháních rilpivirinu: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Ve studiích přítomnost mutací V90I a V189I na počátku neovlivňovala odpověď. Substituce E138K se objevila nejčastěji během léčby rilpivirinem obvykle v kombinaci se substitucí M184I. V analýze ve 48. týdnu mělo 31 ze 62 virologických selhání rilpivirinu současně RAM k NNRTI a NRTI; 17 z těchto 31 mělo kombinaci E138K a M184I. Nejčastější mutace byly totožné v analýzách ve 48. týdnu a v 96. týdnu. Podle souhrnné analýzy od 48. do 96. týdne se vyskytlo 24 (3,5 %) dalších virologických selhání ve skupině s rilpivirinem a 14 (2,1 %) dalších virologických selhání ve skupině s efavirenzem.

Zkřížená rezistence

*INI cíleně mutované viry*
Účinnost dolutegraviru byla stanovena proti panelu 60 INI rezistentních cíleně mutovaných virů HIV-1 (28 s jednou substitucí a 32 se 2 nebo více substitucemi). Jednotlivé INI rezistentní substituce T66K, I151L a S153Y vykázaly více než dvojnásobné snížení citlivosti k dolutegraviru (rozmezí:

2,3násobné až 3,6násobné od porovnání). Kombinace vícenásobných substitucí T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R nebo K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 a substituce na E138/G140/Q148 vykázaly více než dvojnásobné snížení citlivosti k dolutegraviru (rozmezí: 2,5násobné až 21násobné od porovnání).

*NNRTI cíleně mutované viry*
V panelu 67 HIV-1 rekombinantních laboratorních kmenů s jednou aminokyselinovou substitucí na pozici RT spojenou s NNRTI rezistencí zahrnujícím nejčastěji nacházené K103N a Y181C vykázal rilpivirin antivirovou účinnost (FC ≤ BCO) proti 64 (96 %) z těchto kmenů. Jednotlivé aminokyselinové substituce spojené se ztrátou citlivosti k rilpivirinu byly: K101P, Y181I a Y181V. Substituce K103N nevedla sama o sobě ke snížení citlivosti k rilpivirinu, ale kombinace K103N a L100I vedla k sedminásobnému snížení citlivosti k rilpivirinu.
Po zvážení všech dostupných *in vitro* a *in vivo* údajů ovlivňují účinek rilpivirinu pravděpodobně následné aminokyselinové substituce, jsou-li přítomné na počátku: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I nebo M230L.

*Rekombinantní klinické izoláty*
Sedm set pět izolátů rezistentních k raltegraviru izolovaných od pacientů léčených raltegravirem bylo analyzováno na citlivost k dolutegraviru. Dolutegravir měl < 10 FC proti 94 % ze 705 klinických izolátů.

Rilpivirin si zachoval citlivost (FC ≤ BCO) proti 62 % ze 4 786 HIV-1 rekombinantních klinických izolátů rezistentních k efavirenzu a/nebo nevirapinu.

*Dříve neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1*
V 96. týdnu souhrnné analýzy virologických selhání s výchozí virovou náloží ≤ 100 000 kopií/ml a rezistencí k rilpivirinu (n = 5) měli jedinci zkříženou rezistenci k efavirenzu (n = 3), etravirinu (n = 4) a nevirapinu (n = 1).

Účinky na EKG

Vliv rilpivirinu v doporučené dávce 25 mg jednou denně na interval QTcF byl hodnocen v randomizované placebem a aktivně (moxifloxacin 400 mg jednou denně) kontrolované zkřížené studii u 60 zdravých dobrovolníků s 13 měřeními v rovnovážném stavu během 24 hodin. Rilpivirin v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným vlivem na QTc.

Při hodnocení supraterapeutických dávek rilpivirinu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně u zdravých dobrovolníků byly maximální průměrné rozdíly časově shodné (95% horní interval spolehlivosti) v QTcF oproti placebu, po korekci na výchozí stav, 10,7 (15,3), resp. 23,3 (28,4) ms. Podání rilpivirinu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu vedlo k navýšení průměrné $C_{max}$ přibližně 2,6násobně, resp. 6,7násobně, oproti průměrné $C_{max}$ pozorované s doporučenou dávkou rilpivirinu 25 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pro dolutegravir nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na QTc interval u dávek přesahujících klinickou dávku přibližně trojnásobně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost při přechodu z antiretrovirového režimu (obsahujícího 2 NRTI a buď INI, NNRTI nebo PI) na duální režim sestávající se z dolutegraviru 50 mg a rilpivirinu 25 mg byly hodnoceny ve 2 identických 48týdenních randomizovaných otevřených multicentrických noninferiorních studiích v paralelním uspořádání SWORD-1 (201636) a SWORD-2 (201637). Jedinci byli zařazeni, pokud dostávali jejich první nebo druhý antiretrovirový režim bez anamnézy virologického selhání, nebylo-li podezření na rezistenci nebo známá rezistence k jakémukoli antiretrovirotiku a byli stabilně suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) alespoň 6 měsíců před

screeningem. Jedinci byly randomizováni 1:1, aby pokračovali v jejich CAR nebo jim byla léčba změněna na dvousložkový režim dolutegravir+ rilpivirin podávaný jednou denně. Primárním ukazatelem účinnosti ve studiích SWORD byl podíl jedinců s hladinou HIV-1 RNA v plazmě <50 kopií/ml ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus u ITT-E populace).

Podle souhrnné analýzy byly charakteristiky podobné mezi léčebnými rameny s mediánem výchozího věku jedinců 43 let (28 % ve věku 50 let a starších, 3 % ve věku 65 let a starších), 22 % žen, 20 % jiných než bělochů, a 77 % bylo CDC třídy A. Medián počtu CD4+ buněk byl asi 600 buněk/mm$^3$ s 11 % jedinců majícími počet CD4+ buněk méně než 350 buněk/mm$^3$. Podle souhrnné analýzy dostávalo před randomizací 54 % jedinců NNRTI, 26 % PI a 20 % INI jako výchozí třetí léčivo.

Souhrnná primární analýza prokázala, že dolutegravir + rilpivirin jsou noninferiorní ke CAR s tím, že 95 % jedinců v obou ramenech dosáhlo primárního výsledku < 50 kopií/ml HIV-1 RNA ve 48. týdnu podle Snapshot algoritmu (tabulka 4).

Primární výstupy a jiné výsledky (včetně výsledků podle klíčových výchozích charakteristik) ze souhrnu studií SWORD-1 a SWORD-2 jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4 Virologické výstupy z randomizované léčby ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus)**

| | **Souhrnné údaje SWORD-1 a SWORD-2*** ** | |
|---|---|---|
| | **DTG + RPV N = 513 n (%)** | **CAR N = 511 n (%)** |
| **HIV-1 RNA < 50 kopií/ml** | 486 (95 %) | 485 (95 %) |
| **Rozdíl v léčbě*** | -0,2 (-3,0; 2,5) | |
| **Bez virologické odpovědi**** | 3 (< 1 %) | 6 (1 %) |
| Důvody | | |
| Údaje v okně ne < 50 kopií/ml | 0 | 2 (<1 %) |
| Ukončení kvůli nedostatečné účinnosti | 2 (< 1 %) | 2 (<1 %) |
| Ukončení z jiných důvodů, když ne < 50 kopií/ml | 1 (< 1 %) | 1 (<1 %) |
| Změna ART | 0 | 1 (<1 %) |
| **Bez virologických údajů ve 48. týdnu** | 24 (5 %) | 20 (4 %) |
| Důvody | | |
| Ukončení účasti ve studii/užívání studovaného léku kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí | 17 (3 %) | 3 (< 1 %) |
| Ukončení účasti ve studii/užívání studovaného léku z jiných důvodů | 7 (1 %) | 16 (3 %) |
| Chybějící údaje při návštěvě, ale stále ve studii | 0 | 1 (< 1 %) |
| **HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle výchozích charakteristik** | | |
| | n/N (%) | n/N (%) |
| **Výchozí hodnota CD4+ (buněk/mm$^3$)** | | |
| < 350 | 51/58 (88 %) | 46/52 (88 %) |
| ≥ 350 | 435/455 (96 %) | 439/459 (96 %) |
| **Výchozí třetí třída léčby** | | |
| INI | 99/105 (94 %) | 92/97 (95 %) |
| NNRTI | 263/275 (96 %) | 265/278 (95 %) |
| PI | 124/133 (93 %) | 128/136 (94 %) |
| **Pohlaví** | | |
| Muži | 375/393 (95 %) | 387/403 (96 %) |
| Ženy | 111/120 (93 %) | 98/108 (91 %) |
| **Rasa** | | |
| Běloši | 395/421 (94 %) | 380/400 (95 %) |
| Afroameričané/afrického původu/jiní | 91/92 (99 %) | 105/111 (95 %) |

| | | |
|---|---|---|
| **Věk (roky)** | | |
| < 50 | 350/366 (96 %) | 348/369 (94 %) |
| ≥ 50 | 136/147 (93 %) | 137/142 (96 %) |

* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů a posuzováno s použitím noninferiorního limitu – 8 %.
** Noninferiorita dolutegraviru plus rilpivirinu k CAR v podílu jedinců klasifikovaných jako virologicky neodpovídající byla prokázána s použitím noninferiorního limitu 4 %. Upravený rozdíl (95% CI) -0,6 (-1,7; 0,6).
*** Výsledky souhrnné analýzy jsou v souladu s jednotlivými studiemi, pro něž byly rozdíly v podílu dosažení primárního výstupu HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml ve 48. týdnu (na základě Snapshot algoritmu) u DTG + RPV oproti CAR -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) ve studii SWORD-1 a 0,2 (95%CI: -3,9; 4,2) ve studii SWORD-2, s přítomnou hranicí noninferiority -10 %.
N = počet jedinců v každém rameni
CAR = současný antiretrovirový režim; DTG + RPV = dolutegravir plus rilpivirin;
INI = inhibitor integrázy; NNRTI = nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy;
PI = inhibitor proteázy

V souhrnu studií SWORD-1 a SWORD-2 mělo ve 148. týdnu na základě Snapshot algoritmu 84 % subjektů, které od začátku studie užívaly dolutegravir s rilpivirinem, v plazmě HIV-1 RNA < 50 kopií/ml. Ze subjektů, které nejprve zůstaly na stávajícím antiretrovirovém režimu a byly převedeny na kombinaci dolutegraviru a rilpivirinu v 52. týdnu, mělo na základě Snapshot algoritmu 90 % ve 148. týdnu v plazmě HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, což je údaj srovnatelný s mírou odpovědi na léčbu (89 %) ve 100. týdnu (podobná délka expozice) pozorovanou u subjektů, které dostávaly dolutegravir s rilpivirinem od začátku studie.

*Účinek na kosti*
V substudii DEXA u jedinců, kteří přešli na léčbu dolutegravirem a rilpivirinem, se průměrná kostní minerální denzita (BMD) zvýšila z výchozí do 48. týdne (1,34 % celkový proximální femur a 1,46 % lumbální páteř) ve srovnání s těmi, kteří pokračovali v léčbě antiretrovirovým režimem obsahujícím TDF (0,05 % celkový proximální femur a 0,15 % lumbální páteř). Příznivý účinek na podíl zlomenin nebyl studován.

Těhotenství

Pro kombinaci dolutegraviru a rilpivirinu v těhotenství nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti. Rilpivirin v kombinaci se základním režimem byl hodnocen v klinické studii u 19 těhotných žen během druhého a třetího trimestru a po porodu. Farmakokinetické údaje prokázaly, že celková expozice (AUC) rilpivirinu, jako součásti antiretrovirového režimu, byla přibližně o 30 % nižší během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu (6-12 týdnů). Z 12 jedinců, kteří ukončili studii, bylo 10 jedinců na konci studie suprimovaných; u dalších dvou jedinců byl vzestup virové nálože pozorován po porodu, u 1 jedince v souvislosti s podezřením na suboptimální adherenci. Ani u jednoho z 10 dětí narozených matkám, které dokončily studii a pro něž byl dostupný výsledek na přítomnost viru HIV, se nevyskytl přenos z matky na dítě. Ve srovnání se známým profilem bezpečnosti rilpivirinu u dospělých infikovaných HIV-1 nebyly zjištěny nové bezpečnostní nálezy.

Podle omezených údajů od malého počtu žen, které dostávaly 50 mg dolutegraviru jednou denně v kombinaci se základním režimem, byla celková expozice (AUC) dolutegraviru o 37 % nižší ve 2. trimestru těhotenství a o 29 % nižší ve 3. trimestru těhotenství ve srovnání s expozicí po porodu (6-12 týdnů). Z 29 jedinců, kteří dokončili studii, bylo 27 na konci studie suprimovaných. Nebyl identifikován žádný přenos z matky na dítě. Zatímco u 24 kojenců bylo potvrzeno, že nejsou infikováni, u 5 nebylo možno stav stanovit vzhledem k nekompletnímu testování, viz bod 5.2.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Juluca u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Juluca je bioekvivalentní k 50mg tabletě dolutegraviru a 25mg tabletě rilpivirinu podaným spolu s jídlem.

Farmakokinetika dolutegraviru je podobná u zdravých osob a jedinců nakažených HIV. Variabilita farmakokinetiky dolutegraviru je nízká až střední. Ve studiích fáze I u zdravých dobrovolníků byly CVb% mezi jedinci u AUC a $C_{max}$ mezi ~ 20 až 40 % a u Cτ mezi 30 až 65 % ve všech studiích. Variabilita farmakokinetiky dolutegraviru mezi jedinci byla vyšší u jedinců nakažených HIV oproti zdravým dobrovolníkům. Variabilita u jedné osoby (CVw%) je nižší než variabilita mezi různými jedinci.

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirinu byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a u dosud neléčených dospělých pacientů nakažených HIV-1. Systémová expozice rilpivirinu byla obecně nižší u pacientů nakažených HIV-1 než u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Dolutegravir se po perorálním podání rychle absorbuje s mediánem $T_{max}$ po podání dávky tablet 2 až 3 hodiny. Po perorálním podání je maximální koncentrace rilpivirinu v plazmě většinou dosaženo během 4-5 hodin.

Přípravek Juluca je nutno užívat s jídlem, aby bylo dosaženo optimální absorpce rilpivirinu (viz bod 4.2). Je-li Juluca užívána s jídlem, zvýší se absorpce jak dolutegraviru, tak i rilpivirinu. Středně a vysoce tučná potrava zvýšily $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegraviru o přibližně 87 % a $C_{max}$ o přibližně 75 %. $AUC_{(0-\infty)}$ rilpivirinu se zvýšila o 57 % a 72 % a $C_{max}$ o 89 %, resp. 117 %, po podání středně tučné, resp. vysoce tučné potravy ve srovnání se stavem nalačno. Užívání přípravku Juluca nalačno nebo pouze s nápojem bohatým na bílkoviny může vést ke snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě, což může potenciálně snížit terapeutický účinek přípravku Juluca.

Absolutní biologické dostupnosti dolutegraviru ani rilpivirinu nebyly stanoveny.

Distribuce

Dolutegravir se podle *in vitro* údajů vysoce váže (> 99 %) na bílkoviny v lidské plazmě. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je zdánlivý distribuční objem u pacientů nakažených HIV 17 l až 20 l. Vazba dolutegraviru na bílkoviny v plazmě je nezávislá na koncentraci dolutegraviru. Podíly koncentrace celkové radioaktivity v plné krvi a plazmě spojené s léčivem byly mezi 0,441 až 0,535, což ukazuje na minimální spojení radioaktivity s krevními komponentami. Volná frakce dolutegraviru v plazmě se zvyšuje při nízkých hladinách sérového albuminu (< 35 g/l), jak bylo pozorováno u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater.

Dolutegravir je přítomen v mozkomíšním moku (CSF). U 13 dosud neléčených jedinců na stabilním režimu dolutegravir plus abakavir/lamivudin byly koncentrace dolutegraviru v CSF průměrně 18 ng/ml (srovnatelné s koncentrací volné složky v plazmě a nad $IC_{50}$).

Dolutegravir je přítomen v mužském i ženském genitálním traktu. AUC v cervikovaginální tekutině, cervikální tkáni a vaginální tkáni byly 6–10 % odpovídajících AUC v plazmě v rovnovážném stavu. AUC v semeni byla 7 % a v rektální tkáni 17 % odpovídajících AUC v plazmě v rovnovážném stavu.

Rilpivirin se *in vitro* váže přibližně z 99,7 % na bílkoviny plazmy, primárně na albumin. Distribuce rilpivirinu do jiných kompartmentů než plazma (např. mozkomíšní mok, sekrety genitálu) nebyla u lidí hodnocena.

Biotransformace

Dolutegravir je primárně metabolizován glukuronidací prostřednictvím UGT1A1 s nízkým podílem CYP3A. Dolutegravir je hlavní cirkulující složkou v plazmě; eliminace nezměněné léčivé látky ledvinami je nízká (< 1 % dávky). Třiapadesát procent celkové perorální dávky se vyloučí nezměněno stolicí. Není známo, zda je to částečně nebo úplně způsobeno díky neabsorbované léčivé látce nebo díky biliární exkreci glukuronidového konjugátu, který se ve střevním luminu může přeměnit na původní látku. Třicet dva procent celkové perorální dávky se vyloučí močí, převážně ve formě glukuronidu dolutegraviru (18,9 % celkové dávky), N-dealkylovaného metabolitu (3,6 % celkové dávky) a metabolitu vytvořeného oxidací na benzylovém uhlíku (3,0 % celkové dávky).

Pokusy *in vitro* ukazují, že rilpivirin podléhá primárně oxidačnímu metabolismu zprostředkovanému systémem cytochromu CYP3A.

Lékové interakce

*In vitro* dolutegravir nevykázal přímou inhibici nebo vykázal jen slabou inhibici ($IC_{50}$ > 50 μM) enzymů cytochromu P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UGT)1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 nebo MRP4. *In vitro* neindukoval dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

*In vitro* nebyl dolutegravir substrátem lidského OATP 1B1, OATP 1B3 nebo OCT 1.

Eliminace

Dolutegravir má terminální poločas ~ 14 hodin. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je u pacientů nakažených HIV zdánlivá clearance (CL/F) po perorálním podání 1 l/hod.

Terminální eliminační poločas rilpivirinu je přibližně 45 hodin. Po jednorázovém perorálním podání $^{14}C$-rilpivirinu se průměrně 85 % radioaktivity objevilo ve stolici a 6,1 % v moči. Ve stolici tvořil nezměněný rilpivirin průměrně 25 % podané dávky. V moči byly detekovány pouze stopy nezměněného rilpivirinu (< 1 % dávky).

Zvláštní populace

*Pediatrická populace*
Ani Juluca ani kombinace dolutegraviru a rilpivirinu jako samostatných entit nebyly u pediatrické populace studovány. Vzhledem k nedostatečným údajům nelze vydat doporučení pro dávku u pediatrických pacientů (viz bod 4.2).

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 již dříve léčených dospívajících infikovaných HIV-1 (12 až < 18 let věku a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg) ukázala, že dávkování dolutegraviru 50 mg perorálně jednou denně vedlo k expozici dolutegraviru srovnatelné s expozicí pozorovanou u dospělých dostávajících dolutegravir 50 mg perorálně jednou denně. Farmakokinetika byla hodnocena u 11 dětí ve věku 6 až 12 let a ukázalo se, že 25 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností alespoň 20 kg a 35 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností alespoň 30 kg vedlo k expozicím dolutegraviru srovnatelným s dospělými.

Farmakokinetika 25 mg rilpivirinu jednou denně u 36 dosud neléčených dospívajících infikovaných HIV-1 (12 až < 18 let věku) byla srovnatelná s dosud neléčenými dospělými infikovanými HIV-1 dostávajícími 25 mg rilpivirinu jednou denně. Ve studii C213 nebyl u dětských jedinců (33 až 93 kg) pozorován vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku rilpivirinu, podobně jako tomu bylo u dospělých.

*Starší pacienti*
Údaje od pacientů infikovaných HIV-1 z analýzy farmakokinetiky v populaci ukázaly, že věk nemá klinicky významný účinek na expozici dolutegraviru nebo rilpivirinu. Farmakokinetické údaje pro jedince > 65 let jsou velmi omezené.

*Porucha funkce ledvin*
Renální clearance nezměněné léčivé látky je minoritní cestou vylučování dolutegraviru. Studie farmakokinetiky dolutegraviru byla provedena u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min) a odpovídala zdravým kontrolám. U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice dolutegraviru snížena o přibližně 40 %. Mechanismus tohoto snížení není znám. Farmakokinetika rilpivirinu nebyla u osob s poruchou funkce ledvin studována.

Eliminace rilpivirinu ledvinami je zanedbatelná. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu ledvinového onemocnění je nutno dolutegravir/rilpivirin užívat s opatrností, protože koncentrace rilpivirinu v plazmě mohou být zvýšeny kvůli změnám v absorpci léčiva, jeho distribuci a/nebo metabolismu sekundárně k poruše ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu ledvinového onemocnění lze kombinaci dolutegraviru/rilpivirinu s účinným inhibitorem CYP3A užívat pouze, pokud přínos převáží riziko. Kombinace dolutegravir/rilpivirin nebyla studována u pacientů na dialýze. Vzhledem k tomu, že se dolutegravir a rilpivirin silně vážou na bílkoviny plazmy, není pravděpodobné, že by je bylo možno odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.2).

*Porucha funkce jater*
Dolutegravir i rilpivirin jsou primárně metabolizovány a vylučovány játry. Osmi jedincům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům byla podána jednorázová dávka 50 mg dolutegraviru. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, bylo u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolami pozorováno 1,5 až 2násobné zvýšení expozice nevázanému dolutegraviru.

Ve studii s rilpivirinem srovnávající 8 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A) s 8 kontrolními pacienty a 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) s 8 kontrolními pacienty byla expozice rilpivirinu po opakovaném podání o 47 % vyšší u lehké poruchy funkce jater a o 5 % vyšší u středně těžké poruchy funkce jater. Nelze však vyloučit, že u středně těžké poruchy funkce jater je farmakologicky aktivní expozice nevázanému rilpivirinu významně zvýšena.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A nebo B) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno dolutegravir/rilpivirin užívat s opatrností. Vliv těžké poruchy funkce jater (Child-Pugh skóre C) na farmakokinetiku dolutegraviru nebo rilpivirinu nebyl studován, proto se dolutegravir/rilpivirin u této skupiny pacientů nedoporučuje.

*Pohlaví*
Analýza farmakokinetiky v populaci ze studií s jednotlivými složkami ukázala, že pohlaví nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku dolutegraviru nebo rilpivirinu.

*Rasa*
Pro dolutegravir ani rilpivirin nebyly identifikovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice způsobené rasou.

*Současná infekce virem hepatitidy B nebo C*
Analýza farmakokinetiky v populaci naznačuje, že infekce virem hepatitidy C nemá klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru nebo rilpivirinu. Jedinci se současnou infekcí virem hepatitidy B nebo hepatitidy C, kteří potřebovali léčbu proti HCV, byli ze studií s duální kombinací dolutegraviru a rilpivirinu vyloučeni.

*Těhotenství a období po porodu*
Pro kombinaci dolutegraviru a rilpivirinu v těhotenství nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. Podle omezených údajů od malého množství žen ve studii IMPAACT P1026, které dostávaly dolutegravir 50 mg jednou denně během 2. trimestru, byly průměrné intraindividuální hodnoty celkového dolutegraviru $C_{max}$, $AUC_{24h}$ a $C_{24h}$ o 26 %, 37 %, resp. 51 % nižší ve srovnání s obdobím po porodu; hodnoty $C_{max}$, $AUC_{24h}$ a $C_{24h}$ při léčbě během 3. trimestru těhotenství byly o 25 %, 29 %, resp. 34 % nižší ve srovnání s obdobím po porodu (viz bod 4.6).

U žen dostávajících rilpivirin 25 mg jednou denně během 2. trimestru těhotenství byly průměrné intraindividuální hodnoty $C_{max}$, $AUC_{24h}$ a $C_{min}$ pro celkový rilpivirin o 21 %, 29 %, resp, 35 % nižší ve srovnání s obdobím po porodu; během 3. trimestru těhotenství byly hodnoty $C_{max}$, $AUC_{24h}$ a $C_{min}$ ve srovnání s obdobím po porodu nižší o 20 %, 31 %, resp. 42 % (viz bod 4.6).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o dolutegraviru a rilpivirinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Zatímco dolutegravir nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech kancerogenní, rilpivirin u myší způsoboval zvýšení výskytu hepatocelulárních neoplazmat; tento účinek může být druhově specifický.

Studie reprodukční toxicity

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat bylo prokázáno, že dolutegravir prostupuje placentou.

Dolutegravir neovlivňoval samčí nebo samičí fertilitu u potkanů při 33násobně vyšších expozicích, než je expozice u člověka podle AUC při klinické dávce 50 mg.

Perorální podávání dolutegraviru březím samicím potkanů nezpůsobilo maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (38násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC).

Perorální podávání dolutegraviru březím samicím králíků nezpůsobilo vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (0,56násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC).

Studie s rilpivirinem na potkanech a králících neprokázaly žádnou teratogenitu a relevantní embryotoxicitu nebo fetotoxicitu nebo vliv na reprodukční funkce při expozicích 15krát a 70krát vyšších, než je expozice u lidí při doporučené dávce 25 mg jednou denně.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Povidon (K29/32)
Sodná sůl karboxymethylškrobu

Natrium-stearyl-fumarát
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy
Povidon (K30)
Polysorbát 20
Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem, zapečetěné polyethylenovou folií. Jedno balení se skládá z lahvičky obsahující 30 potahovaných tablet a vysoušedlo.

Vícečetné balení obsahuje 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30). Jedna lahvička obsahuje 30 tablet a vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. května 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 12. ledna 2023

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

31.10.2024
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.