

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 52 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rosa, ovale, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „SV J3T“ auf einer Seite. Die Tabletten sind ungefähr 14 x 7 mm groß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dolutegravir/Rilpivirin sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Juluca beträgt eine Tablette einmal täglich. Die Tablette muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für Fälle, in denen ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe indiziert ist (siehe Abschnitt 4.5), stehen Monopräparate mit Dolutegravir oder Rilpivirin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis von Juluca versäumt, sollte die versäumte Dosis so schnell wie möglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 12 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 12 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Dolutegravir/Rilpivirin erbricht, sollte er eine weitere Dolutegravir/Rilpivirin-Tablette mit einer Mahlzeit einnehmen. Wenn ein Patient nach mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Dolutegravir/Rilpivirin erbricht, muss der Patient bis zur nächsten regulär geplanten Dosis keine weitere Dosis von Dolutegravir/Rilpivirin einnehmen.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Juluca bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Es gibt keine Daten dazu, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren erwachsenen Patienten erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Dolutegravir/Rilpivirin mit Vorsicht angewendet werden, weil die Rilpivirin-Plasmakonzentrationen aufgrund der Nierenfunktionsstörung sekundär erhöht sein können (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Für Dialysepatienten liegen keine Daten vor, obwohl nicht zu erwarten ist, dass Hämodialyse oder Peritonealdialyse die Dolutegravir- oder Rilpivirin-Exposition beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dolutegravir/Rilpivirin sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb wird Dolutegravir/Rilpivirin bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Juluca muss einmal täglich **mit einer Mahlzeit** eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die Filmtablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken und nicht zu kauen oder zu zerkleinern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel:

- Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)
- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpen-Inhibitoren, wie z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- systemisch angewendetes Dexamethason, außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg der Leberenzyme einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Eosinophilie, Angioödem) sollte Dolutegravir/Rilpivirin sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir/Rilpivirin nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Behandlungseffekt auf die Blutlipidwerte und das Gewicht belegt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Herz-Kreislaufsystem

Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) wurde Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) in Verbindung gebracht (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Die empfohlene Dosis von 25 mg Rilpivirin einmal täglich geht nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf das QTc-Intervall einher. Dolutegravir/Rilpivirin sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit einem bekannten Risiko für Torsade de Pointes mit Vorsicht angewendet werden.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir/Rilpivirin nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen besitzen.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Patienten mit Hepatitis B oder C

Für Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion liegen keine klinischen Daten vor. Ärzte sollten die aktuellen Leitlinien für das Management von HIV-infizierten Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus koinfiziert sind, beachten. Bei Patienten mit Hepatitis-C-Koinfektion liegen begrenzte Daten vor. Bei

Patienten, die mit Dolutegravir und Rilpivirin behandelt wurden und mit Hepatitis C koinfiziert waren, wurden im Vergleich zu nicht koinfizierten Patienten häufiger erhöhte Leberwerte (Grad 1) beobachtet. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberfunktionswerte zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Dolutegravir/Rilpivirin sollte nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Juluca sollte nicht zusammen mit anderen Dolutegravir- oder Rilpivirin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden, außer im Falle einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifabutin (siehe Abschnitt 4.5).

H₂-Rezeptor-Antagonisten

Dolutegravir/Rilpivirin sollte nicht zur gleichen Zeit mit H₂-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 12 Stunden vor oder 4 Stunden nach Dolutegravir/Rilpivirin einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Antazida

Dolutegravir/Rilpivirin sollte nicht zur gleichen Zeit wie Antazida eingenommen werden. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 6 Stunden vor oder 4 Stunden nach Dolutegravir/Rilpivirin einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate

Calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate sollten zur gleichen Zeit wie Dolutegravir/Rilpivirin mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate nicht zur gleichen Zeit wie Dolutegravir/Rilpivirin eingenommen werden können, wird empfohlen, diese Ergänzungsmittel 6 Stunden vor oder 4 Stunden nach Dolutegravir/Rilpivirin einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Metformin

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels beizubehalten (siehe Abschnitt 4.5). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir/Rilpivirin die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] 45-59 ml/min) das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, und vorsichtiges Vorgehen ist daher geboten. Eine Reduktion der Metformin-Dosis sollte unbedingt in Betracht gezogen werden.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Sonstige Bestandteile

Juluca enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Juluca ist als vollständiges Regime zur Behandlung der HIV-1-Infektion vorgesehen und sollte nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV angewendet werden. Deshalb werden die Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nicht beschrieben. Da Juluca die Wirkstoffe Dolutegravir und Rilpivirin enthält, sind alle identifizierten Wechselwirkungen dieser Einzelwirkstoffe auch für Juluca relevant. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir und Rilpivirin

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung durch die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem ein Substrat der UGT1A3, der UGT1A9, dem Cytochrom P450 (CYP)3A4, dem P-Glycoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Deshalb können Arzneimittel, die diese Enzyme induzieren, die Plasmakonzentration von Dolutegravir vermindern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin und anderen Arzneimitteln, die diese Enzyme inhibieren, kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 1).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 1).

Rilpivirin wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Dolutegravir/Rilpivirin vermindert werden kann (siehe Tabelle 1). Eine gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (siehe Tabelle 1). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Dolutegravir/Rilpivirin mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.2)

Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Dolutegravir/Rilpivirin möglicherweise vermindert werden kann.

Einfluss von Dolutegravir und Rilpivirin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Basierend auf den *in vivo*- und/oder *in vitro*-Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln hat, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern, wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

In vitro inhibiert Dolutegravir den renalen Transporter für organische Kationen 2 (OCT2) und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter 1 (MATE 1). *In vivo* wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem

Transport durch OCT2 und MATE1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- und/oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Fampridin [auch als Dalfampridin bekannt], Metformin) (siehe Tabelle 1 und Abschnitte 4.3 und 4.4).

In vitro inhibiert Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter für organische Anionen (OAT)1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *in vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine Inhibierung des OAT1 *in vivo* unwahrscheinlich. Die Inhibierung von OAT3 *in vivo* wurde bisher nicht untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentrationen der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

25 mg Rilpivirin einmal täglich hat wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

In vitro inhibiert Rilpivirin P-gp (IC_{50} beträgt 9,2 μM). In einer klinischen Studie hatte Rilpivirin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es kann jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Rilpivirin die Exposition von anderen durch P-gp transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-gp-Inhibition sind, z. B. Dabigatranetexilat.

Rilpivirin inhibiert *in vitro* den MATE-2K-Transporter mit einem IC_{50} von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Wechselwirkungstabelle

Ausgewählte bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir, Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt (ein Anstieg ist als „ $\uparrow$ “ gekennzeichnet, eine Abnahme als „ $\downarrow$ “, keine Veränderung als „ $\leftrightarrow$ “, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve als „AUC“, die maximale beobachtete Konzentration als „ C_{max} “, die minimale beobachtete Konzentration als „ C_{min} “ und die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls als „ C_{τ} “).

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlung zur Komedikation
Antivirale Wirkstoffe		
Tenofovirdisoproxil/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 1 % C_{max} $\downarrow$ 3 % C_{τ} $\downarrow$ 8 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tenofovirdisoproxil/ Rilpivirin ^{1,2}	Tenofovir $\leftrightarrow$ Rilpivirin AUC $\leftrightarrow$ C_{min} $\leftrightarrow$ C_{max} $\leftrightarrow$ Tenofovir AUC $\uparrow$ 23 % C_{min} $\uparrow$ 24 % C_{max} $\uparrow$ 19 %	
Tenofoviralafenamid/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Nicht untersucht)	

Tenofoviralaftamid/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔	
Lamivudin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lamivudin/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	
Entecavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Entecavir/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	
Daclatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Daclatasvir/Rilpivirin	Rilpivirin ↔	
Simeprevir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Simeprevir/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25 % C _{max} ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10 %	
Sofosbuvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↓ 5 % C _{min} ↓ 7 % C _{max} ↓ 3 %	

	Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2 % C_{min} ↑ 2 % C_{max} ↑ 1 % Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5 % C_{max} ↓ 4 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C_{min} ↑ 10 % C_{max} ↑ 8 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Dolutegravir¹ Sofosbuvir/Velpatasvir/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ribavirin/Dolutegravir Ribavirin/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere Wirkstoffe		
<i>Antiarrhythmika</i>		
Digoxin/Dolutegravir Digoxin/Rilpivirin¹	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ Digoxin AUC ↔ C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Antiepileptika		
Carbamazepin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Induktoren des Metabolismus können die Plasma-Konzentration von Dolutegravir/Rilpivirin signifikant verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Carbamazepin/Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nicht untersucht. Durch die Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.	Induktoren des Metabolismus können die Plasma-Konzentration von Dolutegravir/Rilpivirin signifikant verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ketoconazol/ Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↑ 49 % C _{min} ↑ 76 % C _{max} ↑ 30 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme) Ketoconazol AUC ↓ 24 % C _{min} ↓ 66 % C _{max} ↔ (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirin-Dosis in der Studie)	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/	Rilpivirin ↑ Nicht untersucht. Kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (Inhibition von CYP3A-Enzymen).	

Rilpivirin		
Phytopharmaka		
Johanniskraut/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nicht untersucht. Durch die Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir/Rilpivirin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Johanniskraut/Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen)	
Kaliumkanalblocker		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Dolutegravir/Rilpivirin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Protonenpumpen-Inhibitoren		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir/Rilpivirin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit Protonenpumpen-Inhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Omeprazol/Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 40 % C _{min} ↓ 33 % C _{max} ↓ 40 % (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen) Omeprazole AUC ↓ 14 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↓ 14 %	

Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (reduzierte Resorption durch einen pH- Anstieg im Magen)	
<i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Famotidin Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Die Kombination von Dolutegravir/Rilpivirin und H ₂ - Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H ₂ -Rezeptor- Antagonisten, die einmal täglich gegeben werden können, sollten angewendet werden.
Famotidin/Rilpivirin ^{1,2} 40 mg Einzeldosis, eingenommen 12 Stunden vor der Einnahme von Rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 9 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir/Rilpivirin eingenommen werden (mindestens 4 Stunden danach oder 12 Stunden davor).
Famotidin/Rilpivirin ^{1,2} 40 mg Einzeldosis, eingenommen 2 Stunden vor der Einnahme von Rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 76 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↓ 85 % (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Famotidin/Rilpivirin ^{1,2} 40 mg Einzeldosis, eingenommen 4 Stunden nach der Einnahme von Rilpivirin	Rilpivirin AUC ↑ 13 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (reduzierte Resorption durch einen pH- Anstieg im Magen).	
<i>Antazida und Ergänzungsmittel</i>		
Antazida (z. B. Aluminium- Magnesiumhydroxid und/oder Calciumcarbonat)/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die Kombination von Dolutegravir/Rilpivirin und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir/Rilpivirin eingenommen werden (mindestens 6 Stunden davor oder 4 Stunden danach).
Antazida (z. B. Aluminium-	Rilpivirin ↓	

Magnesiumhydroxid und/oder Calciumcarbonat)/ Rilpivirin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen).	
Calciumhaltige Ergänzungsmittel/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die Kombination von Dolutegravir/Rilpivirin und Ergänzungsmitteln sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate sollten zur gleichen Zeit wie Dolutegravir/Rilpivirin mit einer Mahlzeit eingenommen werden.
Eisenhaltige Ergänzungsmittel/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
		Wenn calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate nicht zur gleichen Zeit wie Dolutegravir/Rilpivirin eingenommen werden können, sollten diese Ergänzungsmittel mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir/Rilpivirin genommen werden (mindestens 6 Stunden davor oder 4 Stunden danach).
Kortikosteroide		
Prednison/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Prednison/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	
Dexamethason/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir/Rilpivirin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit systemischem Dexamethason ist kontraindiziert (ausgenommen ist eine Einzeldosis), siehe Abschnitt 4.3. Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
Dexamethason/ Rilpivirin (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	

Antidiabetika		
Metformin/ Dolutegravir ¹	Metformin ↑ AUC ↑ 79 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↑ 66 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels beizubehalten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
Metformin/Rilpivirin ¹	Metformin AUC ↔ C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	
Wirkstoffe gegen Mykobakterien		
Rifampicin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % Cτ ↓ 72 % (Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen)	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir/Rilpivirin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifampicin/Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 80 % C _{min} ↓ 89 % C _{max} ↓ 69 % (Induktion von CYP3A-Enzymen)	
	Rifampicin AUC ↔ C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔ 25-Desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	
Rifabutin/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % Cτ ↓ 30 % (Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen)	Die gleichzeitige Anwendung vermindert wahrscheinlich signifikant die Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (Induktion von CYP3-Enzymen). Wenn Juluca zusammen mit Rifabutin angewendet wird, sollte für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung einmal täglich eine zusätzliche 25 mg-Tablette von Rilpivirin zur gleichen Zeit wie
Rifabutin/Rilpivirin ¹ 300 mg einmal täglich ²	Rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	

	25- <i>O</i> -Desacetylrifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich) 300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich) Rilpivirin AUC ↓ 42 % C _{min} ↓ 48 % C _{max} ↓ 31 % Rilpivirin AUC ↑ 16 %* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43 %* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich alleine (Induktion von CYP3A- Enzymen).	Juluca eingenommen werden (eine separate Formulierung von Rilpivirin ist für diese Dosisanpassung verfügbar, siehe Abschnitt 4.2).
Rifapentin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht)	Die gleichzeitige Anwendung kann die Rilpivirin- Plasmakonzentrationen signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir/Rilpivirin führen (Induktion von CYP3A-Enzymen). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir/Rilpivirin zusammen mit Rifapentin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin/Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Eine signifikant verminderte Rilpivirin- Plasmakonzentration wird erwartet.	
<i>Anti-Malaria-Arzneimittel</i>		
Artemether/Lumefantrin /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Dolutegravir/Rilpivirin in Kombination mit Artemether/Lumefantrin sollte mit Vorsicht angewendet werden.
Artemether/Lumefantrin /Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Eine verminderte Rilpivirin-Exposition wird erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	
Atovaquon/Proguanil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atovaquon/Proguanil/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	

Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin Erythromycin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Wenn möglich, sollten Alternativen wie z. B. Azithromycin in Betracht gezogen werden.
Clarithromycin Erythromycin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↑ Nicht untersucht. Eine erhöhte Rilpivirin-Exposition wird erwartet (Inhibition von CYP3A-Enzymen).	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) ¹ und Norelgestromin (NGMN) ¹ / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir bzw. Rilpivirin änderten die Plasma-Konzentration von Ethinylestradiol und Norelgestromin (Dolutegravir) bzw. Norethindron (Rilpivirin) nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Wenn Kontrazeptiva zusammen mit Juluca eingenommen werden, ist für diese keine Anpassung der Dosis erforderlich.
Ethinylestradiol (EE) ¹ und Norethindron ¹ / Rilpivirin	Rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17 % Norethindron ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ * basierend auf historischen Kontrollen	
Analgetika		
Methadon/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % Cτ ↓ 1 %	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Dolutegravir/Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Jedoch wird die klinische Überwachung empfohlen, da es bei einigen Patienten erforderlich sein kann, die Methadon-Erhaltungstherapie anzupassen.
Methadon/Rilpivirin ¹	Rilpivirin AUC ↔* C _{min} ↔* C _{max} ↔* R(-)-Methadon AUC ↓ 16 % C _{min} ↓ 22 % C _{max} ↓ 14 % *basierend auf historischen Kontrollen	

Paracetamol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Paracetamol/Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↑ 26 % C _{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	
Antikoagulanzen		
Dabigatranetexilat/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Dolutegravir/Rilpivirin in Kombination mit Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
Dabigatranetexilat/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ Nicht untersucht. Dabigatranetexilat ↑ Ein Risiko für einen Anstieg der Dabigatran-Plasmakonzentration kann nicht ausgeschlossen werden (Hemmung des intestinalen P-gp).	
HMG CO-A-Reduktase-Inhibitoren		
Atorvastatin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atorvastatin/Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9 % Atorvastatin AUC ↔ C _{min} ↓ 15 % C _{max} ↑ 35 %	
Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren		
Sildenafil/Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Sildenafil/Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil/	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	

- ¹ Die Wechselwirkung zwischen Dolutegravir und/oder Rilpivirin und dem Arzneimittel wurden in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Arzneimittelwechselwirkungen sind prognostiziert.
- ² Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren als der empfohlenen Rilpivirin-Dosis durchgeführt, um den maximalen Effekt auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu beurteilen.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Es liegen nur begrenzte Informationen über das Potenzial für eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und Arzneimitteln vor, die das QTc-Intervall im EKG verlängern. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten supratherapeutische Dosen von Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 5.1). Dolutegravir/Rilpivirin sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft wurden niedrigere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). In Phase 3-Studien war eine geringere Rilpivirin-Exposition, ähnlich wie sie auch in der Schwangerschaft beobachtet wurde, mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen assoziiert. Die Anwendung von Juluca wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Dolutegravir hin. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Rilpivirin hin.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) mit der Anwendung dieses Arzneimittelregimes aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen in der Schwangerschaft vor.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittelregimes aus den zwei antiretroviralen Wirkstoffen Dolutegravir + Rilpivirin wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht.

Zwei große Beobachtungsstudien über Geburtsausgänge (mehr als 14.000 Schwangerschaftsausgänge) in Botswana (Tsepamo) und Eswatini sowie andere Quellen weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte nach einer Dolutegravir-Exposition hin.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 - 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 - 0,1 %).

Die Daten aus der Tsepamo-Studie zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Neuralrohrdefekten (0,11 %) bei Säuglingen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir einnahmen (mehr als 9.400 Expositionen), im Vergleich zu Säuglingen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Empfängnis antiretrovirale Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten (0,11 %), oder im Vergleich zu Frauen ohne HIV (0,07 %).

Die Daten aus der Eswatini-Studie zeigen die gleiche Prävalenz von Neuralrohrdefekten (0,08 %) bei Säuglingen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir einnahmen (mehr als 4.800 Expositionen), wie bei Säuglingen von Frauen ohne HIV (0,08 %).

Die ausgewerteten Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister (*Antiretroviral Pregnancy Register*, APR) von mehr als 1.000 Schwangerschaften mit einer Dolutegravir-Behandlung während des ersten Trimesters und zwischen 300-1.000 Schwangerschaften mit einer Rilpivirin-Behandlung während des ersten Trimesters deuten weder bei Dolutegravir noch bei Rilpivirin auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler im Vergleich zur Hintergrundrate oder zu Frauen mit HIV hin. Bisher liegen keine oder nur eine sehr begrenzte Menge an Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister (weniger als 300 Expositionen im ersten Trimester) zur kombinierten Anwendung von Dolutegravir und Rilpivirin bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Entwicklung, einschließlich Neuralrohrdefekte, festgestellt. Für Rilpivirin ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Dolutegravir passiert die Plazenta beim Menschen. Bei schwangeren Frauen, die mit HIV leben, war die mediane Dolutegravirkonzentration in der fetalen Nabelschnur etwa 1,3-fach höher als im mütterlichen peripheren Plasma.

Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Rilpivirin in die Milch übergeht. Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (es wurde ein mittleres Verhältnis von Dolutegravir in der Muttermilch zum mütterlichen Plasma von 0,033 nachgewiesen). Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/Kinder vor.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Dolutegravir oder Rilpivirin auf die männliche und weibliche Fertilität bei Menschen vor. Tierstudien deuten nicht auf klinisch relevante Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Juluca hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit den Wirkstoffen von Juluca über Erschöpfung, Schwindel und Benommenheit berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Juluca sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten mit Juluca berichteten Nebenwirkungen (in klinischen Studien – siehe Abschnitt 5.1) waren Durchfall (2 %) und Kopfschmerzen (2 %).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die mit der Behandlung mit Dolutegravir in Zusammenhang steht (von gepoolten Daten aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien) und bei einem einzelnen Patienten gesehen wurde, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Informationsquellen für die Sicherheitsdatenbank enthalten die 2 identischen, randomisierten, unverblindeten Studien SWORD-1 und SWORD-2 (siehe Abschnitt 5.1), gepoolte Studien von den Einzelwirkstoffen und Erfahrungen nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und in der Anwendung nach der Markteinführung als zumindest möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung mit den Wirkstoffen von Juluca stehend erachtet werden, sind in Tabelle 2 nach Organsystem, Organklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen von Juluca basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung mit Juluca bzw. den einzelnen Wirkstoffen

Systemorganklassen (SOC)	Häufigkeits-Kategorie¹	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen Vermindertes Hämoglobin Verminderte Thrombozytenzahl
	Nicht bekannt	Sideroblastenanämie ²
Erkrankung des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Immun-Rekonstitutions-Syndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern) Erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)
	Häufig	Verminderter Appetit Erhöhte Triglyceride (nüchtern)
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Anormale Träume Depression Schlafstörungen Depressive Verstimmung Angstzustände
	Gelegentlich	Suizidgedanken oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte), Panikattacke
	Selten	Vollendeter Suizid (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen Schwindel
	Häufig	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erhöhte Pankreasamylase Durchfall

	Häufig	Bauchschmerzen Erbrechen Blähungen Erhöhte Lipase Abdominale Beschwerden Schmerzen im Oberbauch Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Transaminasen (Anstieg der Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartataminotransferase (AST))
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin
	Gelegentlich	Hepatitis
	Selten	Akutes Leberversagen ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erschöpfung (Fatigue)
Untersuchungen	Häufig	Anstiege der Kreatin-Phosphokinase (CPK), erhöhtes Gewicht
¹ Die Häufigkeiten wurden basierend auf den maximal beobachteten Häufigkeiten festgelegt, die in den gepoolten SWORD-Studien oder Studien mit den einzelnen Wirkstoffen beobachtet wurden. ² Reversible Sideroblastenanämie wurde bei Dolutegravir-haltigen Regimen berichtet. Die Rolle von Dolutegravir in diesen Fällen ist unklar. ³ Diese Nebenwirkungen wurden durch Überwachung von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeitskategorie „selten“ wurde basierend auf Berichten nach der Markteinführung abgeschätzt.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

Die Anwendung von Dolutegravir oder Rilpivirin zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurde mit Anstiegen der Serum-Kreatininwerte assoziiert, die in der ersten Behandlungswoche auftraten. Mit Dolutegravir/Rilpivirin traten Anstiege der Serum-Kreatininwerte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen auf und blieben bis zur Woche 148 stabil. Nach 148 Behandlungswochen wurde eine mittlere Änderung von 9,86 µmol/l (SD 10,4 µmol/l) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Diese Änderungen hängen mit der Inhibierung des aktiven Transports zusammen und werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach akuter Überdosierung von Dolutegravir oder Rilpivirin waren keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennbar, welche über die aufgeführten Nebenwirkungen hinausgehen.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden. Für eine Überdosierung von Dolutegravir/Rilpivirin ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des EKGs (QT-Intervall). Da Dolutegravir und Rilpivirin eine hohe Plasmaproteinbindung aufweisen, ist es unwahrscheinlich, dass die Wirkstoffe durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR21

Wirkmechanismus

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor von HIV-1. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT) vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ .

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

Der IC_{50} -Wert für Dolutegravir gegen verschiedene Laborisolate lag bei mononukleären Blutzellen (PBMC) bei 0,5 nM und reichte bei MT-4-Zellen von 0,7 nM bis 2 nM. Ähnliche IC_{50} -Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Reihe von 24 HIV-1-Isolaten der Subtypen A, B, C, D, E, F und G sowie Gruppe O betrug der mittlere IC_{50} -Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC_{50} für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen IC_{50} -Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin zeigte *in vitro* eine begrenzte Wirkung gegen HIV-2 mit IC_{50} -Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM.

Des Weiteren zeigte Rilpivirin *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit IC_{50} -Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM und primären Isolaten der Gruppe O mit IC_{50} -Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM.

Wirkung von humanem Serum und Serumproteinen

Für Dolutegravir lag in 100 % humanem Serum im Mittel eine proteinbedingte 75-fache Änderung der IC_{90} vor, was in einer proteinkorrigierten IC_{90} von 0,064 µg/ml resultierte.

In Gegenwart von 1 mg/ml des sauren Alpha-1-Glycoproteins, 45 mg/ml humanem Serumalbumin bzw. 50 % humanem Serum wurde eine Reduktion der antiviralen Aktivität von Rilpivirin beobachtet, was sich durch mediane IC_{50} -Raten von 1,8 bzw. 39,2 bzw. 18,5 zeigte.

Resistenz

Resistenz in vitro

Die Untersuchung der Resistenzentwicklung *in vitro* erfolgte mittels serieller Passage. Für Dolutegravir traten bei der Passage des Laborstammes HIV-1 IIIB über 112 Tage die selektierten Mutationen langsam auf, mit Substitutionen an den Positionen S153Y und F; diese Mutationen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, nicht selektiert. Mit dem Stamm NL432 wurden die Integrase-Mutationen E92Q (Fold Change [FC] 3) und G193E (FC 3) selektiert. Diese Mutationen wurden bei Patienten mit bereits vorhandener Raltegravir-Resistenz, die dann mit Dolutegravir behandelt wurden, selektiert (gelistet als Sekundärmutation für Dolutegravir).

In weiteren Selektions-Experimenten mit klinischen Isolaten des Subtyps B trat Mutation R263K bei allen fünf Isolaten (nach 20 Wochen und darüber hinaus) auf. Bei Isolaten der Subtypen C (n = 2) und A/G (n = 2) wurde bei einem Isolat die Integrase-Substitution R263K und bei zwei Isolaten G118R selektiert. Im klinischen Phase-III-Programm für ART-vorbehandelte, INI-naïve Patienten wurde R263K bei zwei einzelnen Patienten mit Subtyp B und C berichtet, was aber *in vitro* keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir hatte. G118R verringert in zielgerichteten Mutanten die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (FC 10), wurde aber bei Patienten, die im Phase-III-Programm Dolutegravir erhielten, nicht detektiert.

Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q und T66I) hatten als Einzelmutter keine Wirkung auf die *in vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen Raltegravir/Elvitegravir) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten zu diesen Primärmutationen hinzukamen (außer an Q148), blieb die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir auf dem Level oder nahe des Levels des Wildtyps. Bei Viren mit Q148-Mutation wurde mit steigender Anzahl an Sekundärmutationen ein steigender Dolutegravir FC beobachtet. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch in Passage-Experimenten *in vitro* mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. In serieller Passage mit Mutanten des Stammes NL432 mit zielgerichteten Mutationen an N155H oder E92Q wurden keine weiteren Selektionen von Resistenzen beobachtet (FC unverändert um 1). Wurde jedoch die serielle Passage mit Mutanten mit Q148H-Mutation (FC 1) begonnen, akkumulierten verschiedene Raltegravir-assoziierte Sekundärmutationen und in Folge dessen trat ein Anstieg des FC auf Werte > 10 auf.

Ein klinisch relevanter phänotypischer Schwellenwert (FC vs. Wildtyp-Virus) wurde nicht bestimmt; genotypische Resistenz war ein besserer Prädiktor für das Ansprechen.

Ausgehend vom HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten sich entwickelten Aminosäure-Mutationen umfassen: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I. Von einer Resistenz gegenüber Rilpivirin wird ausgegangen, wenn die Veränderung (Fold Change, FC) des IC_{50} -Wertes über dem biologischen Schwellenwert (biologischer Cut-off, BCO) des Assays liegt.

Resistenz in vivo

Bei zwei Patienten, die Dolutegravir plus Rilpivirin erhielten, und bei zwei Patienten, die ihre derzeitige antiretrovirale Therapie (CART) fortsetzten, kam es in den ersten 48 Wochen zu einem bestätigten virologischen Versagen, das ein Abbruchkriterium (CVW) in den gepoolten SWORD-1

(201636) und SWORD-2 (201637) Studien war. Insgesamt elf Patienten, die Dolutegravir plus Rilpivirin erhielten, erfüllten die CVW Kriterien bis Woche 148, siehe Tabelle 3. NNRTI-Resistenz-assoziierte Substitutionen E138E/A und M230M/L wurden bei drei bzw. zwei Patienten zum Zeitpunkt des Absetzens nachgewiesen.

Tabelle 3: Resistenzübersicht nach Arzneimittelklasse für Patienten mit bestätigtem virologischem Versagen und Abbruch der Studienmedikation in frühen und späten Umstellungsphasen der SWORD-Studien

Arzneimittel- regime / Therapie- dauer (Wochen)*	HIV-1 RNA (Kopien/ml) (Zeitpunkt)		Mutation nach Arzneimittelklasse Mutation (Fold Change)***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG + RPV / 36	88 (W24)	466 (W24UNS)	G193E	G193E (1,02)	keine	keine
DTG + RPV / 47	1.059.771 (W36)	1018 (W36UNS)	keine	keine	keine	K101K/E (0,75)
DTG + RPV / 21	162 (W64)	217 (W76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG + RPV / 17	833 (Wk64)	1174 (W64UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	keine	keine
DTG + RPV / 88	278 (W76)	2571 (W88)	keine	keine	keine	E138E/A (1,61)
DTG + RPV / 92	147 (W88)	289 (W88UNS)	ND	keine	NR	K103N (5,24)
DTG + RPV / 105	280 (W88)	225 (Wk100)	keine	keine	keine	keine
DTG + RPV / 105	651 (W100)	1105 (W100UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/ L (31)
DTG + RPV / 120	118 (W112)	230 (W112UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	keine	M230M/ L (2)
DTG + RPV / 101	4294 (W136)	7247 (W136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* Bei einem Patienten ist der Resistenztest zum Zeitpunkt des virologischen Versagens fehlgeschlagen, daher sind die Details in dieser Tabelle nicht enthalten.

** CVW: Zwei aufeinanderfolgende Viruslastmengen ≥ 50 Kopien/ml ab Baseline (erste Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, zweite Viruslast > 200 Kopien/ml).

*** Der Baseline-Test liefert nur genotypische Daten, keine phänotypischen Daten.

CAR = fortgeführtes antiretrovirales Regime; DTG + RPV = Dolutegravir plus Rilpivirin
SVW = vermutete virologische Abbruchkriterien; CVW = bestätigtes virologisches Versagen, das zum Behandlungsabbruch führte; BL = Baseline-Resistenztestergebnisse; VW = Resistenztestergebnisse, wenn CVW-Kriterien erreicht wurden; W = Woche; UNS = außerplanmäßiger Besuch; „ND“ Baseline-Tests wurden nicht durchgeführt, da PBMC/Vollblutproben nicht entnommen wurden; „keine“ zeigt an, dass keine Resistenz beobachtet wurde; „NR“ zeigt an, dass aufgrund eines Testversagens oder Nichtverfügbarkeit der Probe keine Daten übermittelt wurden.

Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 876, Nachbeobachtung von 48-96 Wochen).

Bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, die aber Integrase-Inhibitor-naiv waren (SAILING-Studie), wurden Integrase-Substitutionen bei HI-Viren von 4 der 354 Patienten, die mit Dolutegravir und einem vom Prüfarzt gewählten Hintergrundregime behandelt wurden, beobachtet (Nachbeobachtung von 48 Wochen). Zwei von diesen 4 Patienten wiesen Viren mit einer spezifischen R263K-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 1,93. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 0,92 und ein Patient hatte HIV mit vorbestehenden Integrase-Mutationen, wobei davon ausgegangen wird, dass er Integrase-Inhibitor vorbehandelt war oder mit einem Integrase-Inhibitor-resistenten Virus infiziert worden war. Die R263K-Mutation wurde auch *in vitro* selektiert (siehe oben).

In der gepoolten Woche-48-Resistenzanalyse der Rilpivirin-Phase-III-Studien, die mit nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, lagen für 62 von insgesamt 72 Fällen mit virologischem Versagen im Rilpivirin-Arm Resistenzdaten vom Beginn der Studie und vom Zeitpunkt des Versagens vor. In dieser Analyse waren die mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (RAMs), die sich bei mindestens 2 virologischen Versagen mit Rilpivirin entwickelten: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y und F227C. Das Vorliegen der Substitutionen V90I und V189I zu Studienbeginn beeinflusste das Ansprechen in den Studien nicht. Die E138K-Substitution trat am häufigsten während der Rilpivirin-Behandlung auf, häufig in Kombination mit der M184I-Substitution. In der 48-Wochen-Analyse hatten 31 von 62 Fällen virologischen Versagens unter Rilpivirin sowohl NNRTI- als auch NRTI-RAMs; 17 von diesen 31 hatten die Kombination E138K und M184I. Die häufigsten Mutationen waren in der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse die gleichen. Zwischen der Woche-48-Analyse und der Woche-96-Analyse traten im Rilpivirin- und Efavirenz-Arm zusätzlich 24 (3,5 %) bzw. 14 (2,1 %) virologische Versagen auf.

Kreuzresistenz

Viren mit zielgerichteten INI-Mutationen

Die Aktivität von Dolutegravir wurde gegen ein Spektrum von 60 INI-resistenten HI-Viren des Typ 1 mit zielgerichteten Mutationen bestimmt (28 mit einzelnen Substitutionen und 32 mit 2 oder mehr Substitutionen). Die einzelnen INI-resistenten Substitutionen T66K, I151L und S153Y führten zu einer mehr als 2-fachen Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Bereich: 2,3-fach bis 3,6-fach gegenüber der Referenz). Kombinationen von Mehrfach-Substitutionen T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R oder K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 und Substitutionen an E138/G140/Q148 zeigten eine mehr als 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Bereich: 2,5-fach bis 21-fach gegenüber der Referenz).

Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen

Bei einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit Aminosäure-Substitution an RT-Positionen, die mit einer NNRTI-Resistenz assoziiert sind, einschließlich den am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin eine antivirale Wirkung (FC ≤ BCO) gegen 64 der 67 Stämme (96 %). Die einzelnen, mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin assoziierten Aminosäure-Substitutionen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Substitution

allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Unter Berücksichtigung aller verfügbaren *in vitro*- und *in vivo*-Daten haben folgende Aminosäuren, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, wahrscheinlich einen Einfluss auf die Wirkung von Rilpivirin: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I oder M230L.

Rekombinante klinische Isolate

705 Raltegravir-resistente Isolate von Raltegravir-vorbehandelten Patienten wurden auf Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir untersucht. Dolutegravir hat einen FC < 10 gegen 94 % der 705 klinischen Isolate.

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit ($FC \leq BCO$) gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

Nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte erwachsene Patienten

In der gepoolten 96-Wochen-Analyse zum virologischen Versagen bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml und Resistenz gegen Rilpivirin ($n = 5$) hatten Patienten eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz ($n = 3$), Etravirin ($n = 4$) und Nevirapin ($n = 1$).

Effekte auf das Elektrokardiogramm

Die Wirkung von Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall wurde in einer randomisierten, Placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie bei 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-State untersucht. Rilpivirin ist bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich bei gesunden Erwachsenen betrugen die mittleren maximalen, Zeit-adjustierten (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Differenzen zum Placebo beim QTcF-Intervall nach Adjustierung der Ausgangswerte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg bzw. einmal täglich 300 mg Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max} , die um das 2,6- bzw. 6,7-Fache höher lag, als die mittlere Steady-State- C_{max} , die bei der empfohlenen Dosis von einmal täglich 25 mg Rilpivirin beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Überschreitung der klinischen Dosis von Dolutegravir um etwa das 3-Fache traten keine relevanten Effekte auf das QTc-Intervall auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wechsels von einem antiretroviralen Regime (bestehend aus 2 NRTIs plus entweder einem INI, einem NNRTI oder einem PI) auf ein Regime aus 2 antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus 50 mg Dolutegravir und 25 mg Rilpivirin wurde in 2 identischen, randomisierten, unverblindeten, multizentrischen Nichtunterlegenheits-Studien, SWORD-1 (201636) und SWORD-2 (201637), mit parallelen Gruppen über 48 Wochen evaluiert. Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie auf ihrem ersten oder zweiten antiretroviralen Regime ohne vorheriges virologisches Versagen waren, keine vermuteten oder bekannten Resistenzen gegen antiretrovirale Arzneimittel aufwiesen und vor dem Screening mindestens 6 Monate stabil viral supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, entweder ihr aktuelles antiretrovirales Regime fortzuführen oder auf ein Arzneimittelregime aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus einmal täglich Dolutegravir plus Rilpivirin zu wechseln. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt der SWORD-Studien war der Anteil an Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der gepoolten Analyse waren die Charakteristika zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, mit einem medianen Alter der Patienten von 43 Jahren (28 % 50 Jahre

und älter; 3 % 65 Jahre und älter), 22 % weiblich, 20 % nicht kaukasischer Abstammung und 77 % gehörten der CDC-Klasse A an. Die mediane CD4⁺-Zellzahl lag bei ca. 600 Zellen pro mm³, wobei 11 % eine CD4⁺-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm³ hatten. In den gepoolten Analysen erhielten 54 %, 26 % bzw. 20 % der Patienten vor der Randomisierung einen NNRTI, PI oder INI als ihre dritte Komponente zu Baseline.

Die gepoolte Analyse des primären Endpunkts zeigte, dass Dolutegravir plus Rilpivirin der fortgeführten antiretroviralen Therapie nicht unterlegen ist, wobei, basierend auf dem Snapshot-Algorithmus, 95 % der Patienten in beiden Armen den primären Endpunkt von < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 erreichten (Tabelle 4).

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse (einschließlich die Ergebnisse nach den wichtigsten Kovariablen zu Studienbeginn) für die gepoolten SWORD-1- und SWORD-2-Studien sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Virologisches Ansprechen auf die randomisierte Behandlung zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus)

	Gepoolte Daten aus SWORD-1 und SWORD-2***	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	CAR N = 511 n (%)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Behandlungsunterschied*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Virologisches Nicht-Ansprechen**	3 (< 1 %)	6 (1 %)
<u>Gründe</u>		
Daten im Untersuchungsfenster nicht < 50 Kopien/ml	0	2 (< 1 %)
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Abbruch aus anderen Gründen während nicht < 50 Kopien/ml	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Wechsel der ART	0	1 (< 1 %)
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Gründe</u>		
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen	7 (1 %)	16 (3 %)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster aber weiterhin in der Studie	0	1 (< 1 %)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Kovariablen zu Studienbeginn		
	n/N (%)	n/N (%)
Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)		
< 350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥ 350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
Dritte Behandlungsklasse zu Baseline		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
Geschlecht		
Männlich	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Weiblich	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
Ethnische Zugehörigkeit		

Kaukasische Abstammung	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroamerikanische/Afrikanische Abstammung/Andere	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
Alter (Jahre)		
< 50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥ 50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)
* Adjustiert für Baseline-Stratifizierungsfaktoren und unter Anwendung einer Nichtunterlegenheitsspanne von -8 % ausgewertet. ** Nichtunterlegenheit von Dolutegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR konnte für den Anteil der Patienten, die als virologische Non-Responder klassifiziert wurden, basierend auf einer Nichtunterlegenheitsspanne von 4 % gezeigt werden. Adjustierter Unterschied (95 % KI) -0,6 (-1,7; 0,6). *** Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stehen im Einklang mit denen der individuellen Studien. Die Unterschiede am Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt von < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 erfüllten (basierend auf dem Snapshot-Algorithmus), waren für DTG + RPV versus CAR -0,6 (95 % KI: -4,3; 3,0) für SWORD-1 und 0,2 (95 % KI: -3,9; 4,2) für SWORD-2, bei einer vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsspanne von -10 %. N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm CAR = fortgeführtes antiretrovirales Regime; DTG + RPV = Dolutegravir plus Rilpivirin; INI = Integrase-Inhibitor; NNRTI = Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI = Protease-Inhibitor		

In Woche 148 der gepoolten SWORD-1- und SWORD-2-Studien hatten, basierend auf dem Snapshot-Algorithmus, 84 % der Probanden, die bei Studienbeginn Dolutegravir plus Rilpivirin erhielten, Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL. Bei den Patienten, die anfänglich auf ihrer CART verblieben sind und in Woche 52 zu Dolutegravir plus Rilpivirin wechselten, hatten 90 % der Patienten basierend auf dem Snapshot-Algorithmus zu Woche 148 eine Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Dies war vergleichbar mit der Ansprechrates (89 %), die in Woche 100 (ähnliche Expositionsdauer) bei Patienten beobachtet wurde, die bei Studienbeginn Dolutegravir plus Rilpivirin erhielten.

Einfluss auf die Knochen

In einer DEXA-Substudie stieg die mittlere Knochenmineraldichte (BMD) vom Ausgangswert zu Studienbeginn bis zu Woche 48 bei Patienten, die auf Dolutegravir plus Rilpivirin wechselten (1,34 % Gesamthüfte und 1,46 % Lendenwirbelsäule) im Vergleich zu denjenigen, die die Behandlung mit einem Tenofoviridisoproxil (TDF)-haltigen antiretroviralen Regime fortsetzten (0,05 % Gesamthüfte und 0,15 % Lendenwirbelsäule). Ein eventuell vorteilhafter Effekt in Bezug auf die Frakturrate wurde nicht untersucht.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin in der Schwangerschaft vor. Rilpivirin in Kombination mit einem Hintergrundregime wurde in klinischen Studien bei 19 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons und nach der Geburt untersucht. Die pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die Gesamtexposition (AUC) von Rilpivirin als Teil eines antiretroviralen Regimes während der Schwangerschaft ca. 30 % niedriger war als nach der Geburt (6 bis 12 Wochen). 10 der 12 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren am Ende der Studie supprimiert; bei den anderen 2 Patientinnen wurde nach der Geburt ein Anstieg der Viruslast beobachtet, für eine Patientin vermutlich aufgrund nicht optimaler Adhärenz. Eine Mutter-Kind-Übertragung fand bei keinem der 10 Kleinkinder, deren Mütter die Studie abgeschlossen haben und für die der HIV-Status verfügbar war, statt. Im Vergleich zum Sicherheitsprofil von Rilpivirin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gab es keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse.

Auf Basis begrenzter Daten von einer kleinen Anzahl an Frauen, die einmal täglich 50 mg Dolutegravir in Kombination mit einem Hintergrundregime erhielten, war die Gesamtexposition (AUC) von Dolutegravir während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft um 37 % und während des dritten Trimenons um 29 % niedriger als nach der Geburt (6 bis 12 Wochen). 27 der

29 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren am Ende der Studie supprimiert. Es wurde keine Mutter-Kind-Übertragung beobachtet. Während bei 24 Kleinkindern bestätigt wurde, dass sie nicht infiziert waren, konnte dies bei 5 Kleinkindern aufgrund unvollständiger Untersuchungen nicht bestimmt werden, siehe Abschnitt 5.2.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Juluca eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Juluca ist bioäquivalent zu einer 50 mg-Tablette Dolutegravir und einer 25 mg-Tablette Rilpivirin, die zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Dolutegravir zeigt bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten eine ähnliche Pharmakokinetik. Die Variabilität der Pharmakokinetik ist niedrig bis moderat. In Phase-I-Studien bei gesunden Studienteilnehmern lag die interindividuelle Variabilität (CVb%) für AUC und $C_{\max}$ zwischen ca. 20 bis 40 % und für C_{τ} zwischen 30 bis 65 % über die Studien hinweg. Bei HIV-infizierten Patienten war die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter größer als bei gesunden Studienteilnehmern. Die intraindividuelle Variabilität (CVw%) ist geringer als die interindividuelle Variabilität.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin wurden an gesunden erwachsenen Studienteilnehmern sowie an antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen HIV-1-infizierten Patienten untersucht. Die systemische Verfügbarkeit von Rilpivirin war im Allgemeinen bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger als bei den gesunden Studienteilnehmern.

Resorption

Dolutegravir wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert, mit einer mittleren $T_{\max}$ von 2 bis 3 Stunden nach Einnahme einer Tablette. Im Allgemeinen wird die maximale Plasmakonzentration von Rilpivirin nach der Einnahme innerhalb von 4 bis 5 Stunden erreicht.

Juluca muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption von Rilpivirin zu erzielen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Juluca mit einer Mahlzeit eingenommen wurde, war die Resorption sowohl von Dolutegravir als auch von Rilpivirin erhöht. Mahlzeiten mit mittlerem oder hohem Fettgehalt erhöhten die $AUC_{(0-\infty)}$ von Dolutegravir um ca. 87 % und die $C_{\max}$ um ca. 75 %. Mit einer Mahlzeit mit mittlerem bzw. hohem Fettanteil eingenommen war im Vergleich zum Nüchternzustand die $AUC_{(0-\infty)}$ von Rilpivirin um 57 % bzw. 72 % und die $C_{\max}$ um 89 % bzw. 117 % erhöht. Die Einnahme von Juluca im Nüchternzustand oder nur mit einem proteinreichen nahrhaften Getränk kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, was potenziell zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Juluca führen könnte.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Dolutegravir oder Rilpivirin wurde bisher nicht untersucht.

Verteilung

Basierend auf *in vitro*-Daten weist Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung auf (> 99 %). Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen bei HIV-infizierten Patienten 17 l bis 20 l. Die Bindung von Dolutegravir an Plasmaproteine ist unabhängig von der Dolutegravir-Konzentration. Das Konzentrationsverhältnis Gesamtblut zu Plasma der Arzneistoff-bezogenen Radioaktivität lag im Mittel zwischen 0,441 und 0,535, was darauf hinweist, dass die Bindung der Radioaktivität an zelluläre Blutbestandteile minimal ist. Der ungebundene Anteil

von Dolutegravir im Plasma ist bei niedrigen Serumalbuminkonzentrationen ($< 35 \text{ g/l}$) erhöht, wie bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung gezeigt.

Dolutegravir ist in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar. Bei 13 nicht vorbehandelten Patienten auf einem stabilen Regime aus Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin lag die mittlere Konzentration von Dolutegravir in der CSF bei 18 ng/ml (vergleichbar mit der Plasmakonzentration des ungebundenen Wirkstoffs und über der IC_{50}).

Dolutegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die AUC in der Zervikal- und Vaginalflüssigkeit, dem Zervikalgewebe und dem Vaginalgewebe entsprach 6 bis 10 % der Plasma-AUC im Steady-State. Im Sperma betrug die AUC 7 % und im Rektalgewebe 17 % der entsprechenden Plasma-AUC im Steady-State.

Rilpivirin wird *in vitro* zu etwa 99,7 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Die Verteilung von Rilpivirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. Zerebrospinalflüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

Biotransformation

Dolutegravir wird hauptsächlich durch Glucuronidierung über UGT1A1 und in geringem Maße über CYP3A metabolisiert. Dolutegravir ist die im Plasma überwiegend zirkulierende Verbindung; die renale Ausscheidung in unveränderter Form ist gering ($< 1 \%$ der Dosis). 53 % der gesamten oralen Dosis werden unverändert in den Faeces ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies vollständig oder teilweise über nicht adsorbierten Wirkstoff oder biliäre Ausscheidung des Glucuronidat-Konjugats, das im Darmlumen weiter zur Ausgangsverbindung abgebaut werden kann, erfolgt. 32 % der gesamten oralen Dosis werden über den Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form des Ether-Glucuronids von Dolutegravir (18,9 % der Gesamtdosis), des *N*-dealkylierten Metaboliten (3,6 % der Gesamtdosis) und einem Metaboliten, der durch Oxidation am Benzyl-Kohlenstoff gebildet wird (3,0 % der Gesamtdosis).

In vitro-Experimente weisen darauf hin, dass Rilpivirin hauptsächlich einer oxidativen Metabolisierung durch das CYP3A-System unterliegt.

Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung ($\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$) der Enzyme Cytochrom-P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 oder MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Basierend auf diesen Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln hat, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern sind (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro war Dolutegravir kein Substrat der humanen Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1.

Elimination

Dolutegravir hat eine terminale Halbwertszeit von ca. 14 Stunden. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die scheinbare orale Clearance (CL/F) bei HIV-infizierten Patienten ungefähr 1 l/h .

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rilpivirin beträgt ca. 45 Stunden. Nach Einnahme einer Einzeldosis von ^{14}C -Rilpivirin konnten durchschnittlich 85 % der Radioaktivität in den Faeces und 6,1 % im Urin gefunden werden. In den Faeces lag der Anteil des unveränderten Rilpivirin bei

durchschnittlich 25 % der eingenommenen Dosis. Nur Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1 % der Dosis) wurden im Urin festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Weder Juluca noch die Kombination der Einzelsubstanzen Dolutegravir und Rilpivirin wurden bisher bei Kindern untersucht. Aufgrund unzureichender Daten kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Dolutegravir bei 10 antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahre und einem Gewicht von ≥ 40 kg) zeigte, dass eine orale Dosierung von 50 mg Dolutegravir einmal täglich zu einer vergleichbaren Dolutegravir-Exposition führte wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurde, die 50 mg Dolutegravir einmal täglich oral erhielten. Die Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei 11 Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren zeigten, dass 25 mg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg bzw. 35 mg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zu einer Dolutegravir-Exposition führten, die mit der bei Erwachsenen vergleichbar war.

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei 36 antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten jugendlichen Studienteilnehmern (im Alter von 12 bis < 18 Jahren), die einmal täglich 25 mg Rilpivirin erhielten, war mit der von antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, die einmal täglich 25 mg Rilpivirin erhielten, vergleichbar. Analog zu den Beobachtungen bei Erwachsenen hatte das Körpergewicht der Jugendlichen (33 bis 93 kg) in der Studie C213 keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rilpivirin.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse, bei der Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen herangezogen wurden, zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Exposition von Dolutegravir oder Rilpivirin. Zu Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur sehr begrenzte pharmakokinetische Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff spielt für Dolutegravir eine untergeordnete Rolle. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Dolutegravir durchgeführt und mit Kontrolldaten von gesunden Studienteilnehmern verglichen. Die Dolutegravir-Exposition war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um ca. 40 % verringert. Der Mechanismus für diese Verminderung ist nicht bekannt. Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Für Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Dolutegravir/Rilpivirin mit Vorsicht angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein können. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Dolutegravir/Rilpivirin mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Dolutegravir/Rilpivirin wurde nicht bei Dialysepatienten untersucht. Da Dolutegravir und Rilpivirin in hohem Maße proteingebunden vorliegen, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitte 4.2).

Leberfunktionsstörung

Dolutegravir und Rilpivirin werden in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mittelgradiger

Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad B) angewendet und mit Kontrolldaten von 8 gesunden Studienteilnehmern verglichen. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet.

In einer Studie mit Rilpivirin, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A) mit 8 passenden Kontrollen sowie 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad B) mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, war die Exposition von Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung 47 % und bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung 5 % höher. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung die pharmakologisch aktive, ungebundene Rilpivirin-Exposition signifikant erhöht ist.

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A und B) ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Dolutegravir/Rilpivirin sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir oder Rilpivirin wurde nicht untersucht, weshalb Dolutegravir/Rilpivirin bei diesen Patienten nicht empfohlen wird.

Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen von Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass das Geschlecht keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir oder Rilpivirin hatte.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede von Dolutegravir oder Rilpivirin aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit identifiziert.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass eine Hepatitis-C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition von Dolutegravir oder Rilpivirin hat. Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion oder einer Hepatitis-C-Infektion, die eine Anti-HCV-Therapie erfordert, waren von den Studien mit der Kombination von Dolutegravir und Rilpivirin ausgeschlossen.

Schwangerschaft und postpartale Phase

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin in der Schwangerschaft vor. In begrenzten Daten einer kleinen Anzahl von Frauen in der IMPAACT-Studie P1026, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft einmal täglich 50 mg Dolutegravir erhielten, waren die mittleren intraindividuellen Werte für C_{max} , AUC_{24h} und C_{24h} des Gesamt-Dolutegravirs 26 %, 37 % bzw. 51 % niedriger als nach der Geburt; während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte für C_{max} , AUC_{24h} und C_{min} 25 %, 29 % bzw. 34 % niedriger als nach der Geburt (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft einmal täglich 25 mg Rilpivirin erhielten, waren die mittleren intraindividuellen Werte für C_{max} , AUC_{24h} und C_{min} des Gesamt-Rilpivirins 21 %, 29 % bzw. 35 % niedriger als nach der Geburt; während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte für C_{max} , AUC_{24h} und C_{min} 20 %, 31 % bzw. 42 % niedriger als nach der Geburt (siehe Abschnitt 4.6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zu Dolutegravir und Rilpivirin zeigen basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen. Während Dolutegravir nicht kanzerogen in

Langzeituntersuchungen an Tieren war, verursachte Rilpivirin eine Zunahme der hepatozellulären Neoplasien in Mäusen, was speziesspezifisch sein kann.

Reproduktionstoxikologische Studien

In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität wurde nachgewiesen, dass Dolutegravir die Plazenta passiert.

Dolutegravir beeinträchtigte nicht die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten bei 33-fach höherer Exposition im Vergleich zur humanen AUC-Exposition bei einer klinischen Dosis von 50 mg.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Ratten wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 38-fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg).

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen wurde keine Toxizität oder Teratogenität beobachtet (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,56-fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg).

Rilpivirin-Studien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Teratogenität und keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität oder eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfunktion bei Expositionen, die 15- bzw. 70-fach höher waren als die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (E421)
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K29/32
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Natriumstearyl fumarat
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Polysorbat 20
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Flaschen aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und mit einem Polyethylen-beschichteten Hitzesiegel. Jede Packung besteht aus einer Flasche, die 30 Filmtabletten und ein Trockenmittel enthält.

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit je 30) Filmtabletten. Jede Packung mit 30 Filmtabletten enthält ein Trockenmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Mai 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (NUR INDIVIDUELLE PACKUNGEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten
Dolutegravir/Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1282/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

juluca

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (NUR MEHRFACHPACKUNGEN – MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten
Dolutegravir/Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 90 (3 Packungen mit je 30) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1282/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

juluca

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON (OHNE BLUE BOX – TEIL EINER MEHRFACHPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten
Dolutegravir/Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelabgabe unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1282/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

juluca

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten
Dolutegravir/Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten Dolutegravir/Rilpivirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Juluca und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Juluca beachten?
3. Wie ist Juluca einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Juluca aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Juluca und wofür wird es angewendet?

Juluca ist ein Arzneimittel, das zwei Wirkstoffe enthält, die zur Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) angewendet werden: Dolutegravir und Rilpivirin. Dolutegravir gehört zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die als *Integrase-Inhibitoren (INIs)* bezeichnet werden, und Rilpivirin gehört zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die als *Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)* bezeichnet werden.

Juluca wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren angewendet, die bereits andere antiretrovirale Arzneimittel einnehmen und deren HIV-1-Infektion seit mindestens 6 Monaten unter Kontrolle ist. Juluca kann Ihre derzeitigen antiretroviralen Arzneimittel ersetzen.

Juluca hält die Menge der HI-Viren in Ihrem Körper auf einem niedrigen Niveau. Dies hilft, die Zahl der CD4⁺-Zellen in Ihrem Blut aufrecht zu erhalten. CD4⁺-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die Ihrem Körper bei der Abwehr von Infektionen helfen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Juluca beachten?

Juluca darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Dolutegravir oder Rilpivirin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Nehmen Sie Juluca nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie die Wirksamkeit von Juluca beeinflussen können:

- Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt; wird bei Multipler Sklerose angewendet)
- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen wie Tuberkulose)

- Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol (Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder einer Säurerefluxkrankheit)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei vielen Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird), wenn eingenommen oder injiziert, außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird)

Wenn Sie eines der obigen Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach Alternativen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Allergische Reaktionen

Juluca enthält Dolutegravir. Dolutegravir kann eine schwerwiegende allergische Reaktion auslösen, die als Überempfindlichkeitsreaktion bekannt ist. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Juluca einnehmen.

→ **Lesen Sie die Informationen** unter „Allergische Reaktionen“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Probleme mit der Leber einschließlich Hepatitis B und/oder C

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** haben oder hatten, einschließlich Hepatitis B und/oder C. Ihr Arzt wird gegebenenfalls erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheidet, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen können.

Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten. Zu diesen gehören:

- Symptome von Infektionen und Entzündungen
- Gelenkschmerzen, Gelenksteife und Probleme mit den Knochen

Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Juluca einnehmen.

→ **Lesen Sie die Informationen** unter „Andere mögliche Nebenwirkungen“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme von Juluca zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Juluca darf nicht zusammen mit einigen anderen Arzneimitteln **eingenommen werden** (siehe „Nehmen Sie Juluca nicht ein“ oben im Abschnitt 2).

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von Juluca beeinflussen oder die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten. Juluca kann auch die Wirksamkeit anderer Arzneimittel beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der *nachfolgend aufgelisteten* Arzneimittel einnehmen:

- Metformin zur Behandlung des **Diabetes (Zuckerkrankheit)**
- Arzneimittel, die lebensbedrohende Herzrhythmusstörungen verursachen können (*Torsade de Pointes*). Da viele Arzneimittel diese Symptome verursachen können, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker fragen, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Arzneimittel, die **Antazida** genannt werden und zur Behandlung von **Verdauungsstörungen** oder **Sodbrennen** angewendet werden. **Nehmen Sie kein Antazidum** in den 6 Stunden vor

sowie in den 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca ein (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist Juluca einzunehmen“).

- **Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate** müssen zur gleichen Zeit wie Juluca zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn Sie diese Ergänzungsmittel nicht zur gleichen Zeit wie Juluca einnehmen können, **nehmen Sie kein calciumhaltiges Ergänzungsmittel, eisenhaltiges Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparat** in den 6 Stunden vor sowie in den 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca ein (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist Juluca einzunehmen“).
- Arzneimittel, die **H₂-Rezeptor-Antagonisten** genannt werden (z. B. Cimetidin, Famotidin, Nizatidin, Ranitidin) und zur Behandlung von **Magen- oder Darmgeschwüren** oder zur **Linderung von Sodbrennen aufgrund von Säurereflux** angewendet werden. **Nehmen Sie diese Arzneimittel nicht** in den 12 Stunden vor und in den 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca ein (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist Juluca einzunehmen“).
- Arzneimittel zur Behandlung der **HIV-Infektion**
- Rifabutin zur Behandlung der Tuberkulose (TB) und anderer **bakterieller Infektionen**. Wenn Sie Rifabutin einnehmen, muss Ihr Arzt Ihnen gegebenenfalls eine zusätzliche Dosis Rilpivirin geben, um Ihre HIV-Infektion zu behandeln (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist Juluca einzunehmen“).
- Artemether/Lumefantrin, die angewendet werden, um zu verhindern, dass Sie **Malaria** bekommen
- Clarithromycin und Erythromycin zur Behandlung **bakterieller Infektionen**
- Methadon zur Behandlung einer Rauschgiftabhängigkeit
- Dabigatranetexilat, das zur Behandlung oder Verhinderung von **Blutgerinnseln** angewendet wird

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, dass Sie weitere Kontrolluntersuchungen benötigen.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

→ **Die Anwendung von Juluca wird nicht empfohlen. Fragen Sie Ihren Arzt** um Rat.

Teilen Sie es Ihrem Arzt umgehend mit, wenn Sie schwanger werden oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung überprüfen. Setzen Sie Juluca nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da dies Ihnen selbst und Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.

Stillzeit

Bei HIV-positiven Frauen **wird** das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Der Inhaltsstoff Dolutegravir in Juluca kann in geringen Mengen in Ihre Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin, der andere Inhaltsstoff, ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen**.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Juluca kann ein Schwindelgefühl, Müdigkeit oder Benommenheit verursachen und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit verringern.

→ Führen Sie nur dann ein Fahrzeug oder bedienen Sie eine Maschine, wenn Sie sicher sind, dass das Arzneimittel Sie nicht beeinträchtigt.

Juluca enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Juluca einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die empfohlene Dosis von Juluca beträgt **eine Tablette einmal täglich**. Juluca **muss zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden**. Eine Mahlzeit ist wichtig, um die richtigen Wirkstoffspiegel in Ihrem Körper zu erreichen. Ein proteinreiches, nahrhaftes Getränk allein ersetzt eine Mahlzeit nicht.
- Kauen, zerkleinern oder teilen Sie die Tablette nicht, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird.

Rifabutin

Rifabutin, ein Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, kann die Aufnahme von Juluca in Ihren Körper verringern und so die Wirksamkeit vermindern.

Wenn Sie Rifabutin einnehmen, muss Ihr Arzt Ihnen gegebenenfalls eine zusätzliche Dosis Rilpivirin geben. Nehmen Sie die Rilpivirin-Tabletten und Juluca zur gleichen Zeit ein.

→ Fragen Sie zur Einnahme von Rifabutin zusammen mit Juluca Ihren Arzt um Rat.

Arzneimittel aus der Gruppe der Antazida

Antazida zur Behandlung von Verdauungsstörungen und Sodbrennen können die Aufnahme von Juluca in Ihren Körper verhindern und so die Wirksamkeit vermindern.

Nehmen Sie kein Antazidum in den 6 Stunden vor sowie in den 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca ein.

→ Fragen Sie zur Einnahme von Magensäure-reduzierenden Arzneimitteln zusammen mit Juluca Ihren Arzt um Rat.

Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate

Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate können die Aufnahme von Juluca in Ihren Körper verhindern und so dessen Wirksamkeit vermindern.

Calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate müssen zur gleichen Zeit wie Juluca eingenommen werden. Juluca muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn Sie diese Ergänzungsmittel nicht zur gleichen Zeit wie Juluca einnehmen können, nehmen Sie keine calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate in den 6 Stunden vor sowie in den 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca ein.

→ Fragen Sie zur Einnahme von calciumhaltigen Ergänzungsmitteln, eisenhaltigen Ergänzungsmitteln oder Multivitaminpräparaten zusammen mit Juluca Ihren Arzt um Rat.

H₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Cimetidin, Famotidin, Nizatidin, Ranitidin)

Arzneimittel mit H₂-Rezeptor-Antagonisten können die Aufnahme von Juluca in Ihren Körper verhindern und so die Wirksamkeit vermindern.

Nehmen Sie diese Arzneimittel nicht in den 12 Stunden vor sowie in den 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca ein.

→ Fragen Sie zur Einnahme von diesen Arzneimitteln zusammen mit Juluca Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie eine größere Menge von Juluca eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Juluca-Tabletten eingenommen haben, **kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker**. Wenn möglich, zeigen Sie ihnen die Juluca-Packung.

Wenn Sie die Einnahme von Juluca vergessen haben

Wenn Ihnen dies innerhalb von 12 Stunden nach dem Zeitpunkt, zu dem Sie üblicherweise Juluca einnehmen, auffällt, nehmen Sie die Tablette so schnell wie möglich ein. Die Juluca-Tablette muss zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Nehmen Sie die nächste Dosis wie üblich ein.

Wenn es Ihnen erst nach 12 Stunden oder später auffällt, lassen Sie die Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie üblich ein.

→ **Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein**, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbrechen, nehmen Sie eine weitere Tablette mit einer Mahlzeit ein. Wenn Sie nach mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbrechen, müssen Sie bis zu Ihrer nächsten planmäßigen Dosis keine weitere Tablette einnehmen.

Beenden Sie die Einnahme von Juluca nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes

Setzen Sie die Einnahme von diesem Arzneimittel so lange fort wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Einnahme nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen, **deshalb ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Gesundheitszustandes unterrichten.**

Allergische Reaktionen

Juluca enthält Dolutegravir. Dolutegravir kann eine schwerwiegende allergische Reaktion auslösen, die als Überempfindlichkeitsreaktion (*Hypersensitivitätsreaktion*) bekannt ist. Dies ist eine gelegentliche Reaktion (kann bis zu 1 von 100 Behandelte betreffen) bei Patienten, die Dolutegravir einnehmen. Wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt:

- Hautausschlag
- Erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)
- Erschöpfung
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Mundraum (*Angioödem*), wo sie zu Atemnot führen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen

→ **Suchen Sie umgehend einen Arzt auf.** Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden Tests durchzuführen, um Ihre Leber, Nieren oder Ihr Blut zu untersuchen, und kann Ihnen auch verordnen, die Einnahme von Juluca abzubrechen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10 Behandelten** betreffen:

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Durchfall
- Übelkeit
- Schlafschwierigkeiten (*Schlaflosigkeit*).

Sehr häufige, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

- Anstieg der Leberenzymwerte (Aminotransferasen)
- Anstieg des Cholesterins
- Anstieg der Pankreas-Amylase (ein Verdauungsenzym).

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10 Behandelten** betreffen:

- Appetitlosigkeit
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Erbrechen
- Magenschmerzen (*Bauchschmerzen*) oder Magenbeschwerden (*Beschwerden im Bauchraum*)
- Gewichtszunahme

- Blähungen
- Benommenheitsgefühl
- Schlafstörungen
- anormale Träume
- Erschöpfung
- Depression (Gefühl einer tiefen Traurigkeit und Minderwertigkeitsgefühl)
- depressive Stimmung
- Angstzustände
- trockener Mund.

Häufige, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

- Anstieg der Enzyme, die im Muskel produziert werden (Kreatin-Phosphokinase)
- verringerte Anzahl an Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind
- verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verminderung des Hämoglobins
- Anstieg der Triglyceride (ein Fett-Typ)
- Anstieg der Lipase (ein Enzym, das an der Fettspaltung beteiligt ist)
- Anstieg des Bilirubins (ein Wert für die Leberfunktion) in Ihrem Blut.

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100 Behandelten** betreffen:

- allergische (*Hypersensitivitäts*-) Reaktionen (siehe unter „Allergische Reaktionen“ oben in diesem Abschnitt)
- Leberentzündung (*Hepatitis*)
- Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Depression oder psychische Erkrankung hatten)
- Panikattacke
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen.

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 1.000 Behandelten** betreffen:

- Leberversagen (zu den Anzeichen können eine Gelbfärbung der Haut und des Weiß der Augen oder ungewöhnlich dunkler Urin zählen)
- Suizid (insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Depression oder psychische Erkrankung hatten)

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen psychische Probleme auftreten (siehe auch andere psychische Beschwerden weiter oben im Abschnitt 4).

Häufigkeit nicht bekannt

Auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Anzeichen oder Symptome einer Entzündung oder Infektion, z. B. Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbruch (*Immunreaktivierungssyndrom*)
- eine Erkrankung, bei der rote Blutkörperchen nicht richtig gebildet werden (*Sideroblastenanämie*).

Andere mögliche Nebenwirkungen

Bei Personen, die eine HIV-Kombinationstherapie erhalten, können auch andere Nebenwirkungen auftreten.

Symptome einer Infektion und Entzündung

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und entwickeln daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen (*opportunistische Infektionen*).

Symptome einer Infektion können sich entwickeln, verursacht durch alte, versteckte Infektionen, die erneut aufflammen, wenn der Körper diese Infektionen bekämpft. Zu den Symptomen zählen in der Regel **Fieber** und u. a.:

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Atemschwierigkeiten

In seltenen Fällen kann das stärker gewordene Immunsystem auch gesundes Körpergewebe angreifen (*Autoimmunerkrankungen*). Die Symptome von Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten. Zu den Symptomen können zählen:

- Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) oder Zittern
- Übermäßige Unruhe und Bewegung (Hyperaktivität)
- Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt.

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten oder wenn Sie eines der oben genannten Symptome bemerken:

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.** Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

Gelenkschmerzen, Gelenksteife und Knochenprobleme

Bei einigen Personen, die eine Kombinationstherapie gegen HIV erhalten, kann sich eine als *Osteonekrose* bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Bei dieser Erkrankung sterben Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens ab. Diese Erkrankung können Personen mit höherer Wahrscheinlichkeit bekommen:

- wenn sie eine Kombinationstherapie bereits über einen langen Zeitraum einnehmen
- wenn sie zusätzlich entzündungshemmende Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen
- wenn sie Alkohol trinken
- wenn ihr Immunsystem sehr schwach ist
- wenn sie übergewichtig sind.

Zu den Anzeichen einer Osteonekrose zählen:

- Gelenksteife
- Gelenksbeschwerden und –schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
- Schwierigkeiten bei Bewegungen.

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:

→ **Informieren Sie Ihren Arzt.**

Auswirkungen auf Gewicht, Blutfett und Blutzucker

Während einer HIV-Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen, manchmal aber auch mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Juluca aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Juluca enthält

- Die Wirkstoffe sind Dolutegravir und Rilpivirin. Jede Tablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Povidon K29/32, Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Natriumstearyl fumarat, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, Polysorbat 20, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172) und Eisen(III)-oxid (E172).
- Siehe „Juluca darf nicht eingenommen werden“ und „Juluca enthält Lactose“ im Abschnitt 2.
- Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wie Juluca aussieht und Inhalt der Packung

Juluca Filmtabletten sind rosa, ovale, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „SV J3T“ auf einer Seite.

Die Filmtabletten sind in Flaschen mit kindergesichertem Verschluss erhältlich.

Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten und ein Trockenmittel zur Reduktion der Feuchtigkeit. Belassen Sie nach dem Öffnen der Flasche das Trockenmittel in der Flasche, entfernen Sie es nicht.

Außerdem stehen Mehrfachpackungen mit 90 Filmtabletten (3 Packungen mit je 30 Filmtabletten) zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel.: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 (0)45 7741600

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.