

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Juluca 50 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en rilpivirinehydrochloride overeenkomend met 25 mg rilpivirine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 52 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, ovale, biconvexe tabletten van ongeveer 14 x 7 mm, voorzien van de inscriptie 'SV J3T' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Juluca is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1-infectie) bij volwassenen die op een stabiel antiretroviraal behandelingschema gedurende ten minste zes maanden virologische suppressie (hiv-1-RNA <50 kopieën/ml) vertonen, geen voorgeschiedenis van virologisch falen en geen bekende of vermoede resistentie tegen een non-nucleoside reverse transcriptaseremmer of integraseremmer hebben (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Juluca moet voorgeschreven worden door artsen die ervaring hebben in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

De aanbevolen dosis Juluca is één tablet eenmaal daags. Juluca moet worden ingenomen bij een maaltijd (zie rubriek 5.2).

Afzonderlijke preparaten met dolutegravir of rilpivirine zijn beschikbaar in gevallen waarin het stopzetten of het aanpassen van de dosis van een van de werkzame stoffen geïndiceerd is (zie rubriek 4.5). In deze gevallen moet de arts de samenvatting van de productkenmerken van deze geneesmiddelen raadplegen.

Vergeten doses

Als de patiënt een dosis Juluca vergeet, moet de patiënt Juluca zo snel mogelijk bij een maaltijd innemen indien de volgende dosis niet binnen 12 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 12 uur moet worden ingenomen, moet de patiënt de vergeten dosis niet innemen en eenvoudigweg verder gaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Als een patiënt binnen 4 uur na inname van Juluca heeft overgegeven, moet een nieuwe Juluca-tablet worden ingenomen bij een maaltijd. Als een patiënt later dan 4 uur na inname van Juluca heeft overgegeven, hoeft de patiënt geen extra dosis Juluca in te nemen tot de volgende inname volgens het normale schema.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Juluca bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er is geen bewijs dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte mag de combinatie van Juluca met een sterke CYP3A-remmer alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die worden gedialyseerd, hoewel geen verschillen in de farmacokinetiek worden verwacht bij deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad A of B). Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Juluca bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad C); daarom wordt Juluca niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Juluca bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van Juluca tijdens de zwangerschap zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dolutegravir tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap zijn lagere blootstellingsniveaus aan dolutegravir en rilpivirine waargenomen. Er kunnen voor Juluca geen aanbevelingen voor het aanpassen van de dosis worden gedaan. Daarom wordt het gebruik van Juluca tijdens de zwangerschap niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.6, 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Juluca moet oraal worden ingenomen, eenmaal daags, **bij een maaltijd** (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen de filmomhulde tablet in zijn geheel met water door te slikken en niet te kauwen of fijn te maken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen:

- fampridine (ook wel dalfampridine genoemd)
- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- rifampicine, rifapentine
- protonpompremmers, zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- systemisch dexamethason, behalve als een eenmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met dolutegravir en werden gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele bevindingen en soms orgaanfunctie, waaronder ernstige leverreacties. Juluca moet onmiddellijk worden stopgezet als klachten en verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige huiduitslag of huiduitslag die gepaard gaat met gestegen leverenzymconcentraties, koorts, algehele malaise, vermoeidheid, pijnlijke spieren of gewrichten, blaren, mondlaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, eosinofilie, angio-oedeem). De klinische status, inclusief leveraminotransferasen en bilirubine, moet worden gecontroleerd. Uitstel van het staken van de behandeling met Juluca na het begin van overgevoeligheid kunnen leiden tot een levensbedreigende allergische reactie.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden en gewicht is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld indien dat klinisch aangewezen is.

Cardiovasculair

In suprathérapeutische doses (75 en 300 mg eenmaal daags) is rilpivirine geassocieerd met verlenging van het QTc-interval op het elektrocardiogram (ECG) (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Rilpivirine is in de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op de QTc. Bij gebruik van Juluca is voorzichtigheid geboden als het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op *torsade de pointes*.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten erover geïnformeerd worden dat Juluca de hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties bij een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwgezette klinische controle blijven van artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel (inclusief corticosteroïdgebruik, bisfosfonaten, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere *body mass index*) wordt beschouwd, zijn gevallen van osteonecrose gemeld bij patiënten met een gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moeten worden aangeraden om medisch advies in te winnen wanneer ze last hebben van pijnlijke gewrichten en gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of moeite met bewegen.

Patiënten met hepatitis B of C

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over patiënten die een co-infectie met hepatitis B hebben. Artsen moeten worden verwezen naar de actuele behandelrichtlijnen voor het behandelen van een hiv-infectie bij patiënten die tevens met het hepatitis B-virus zijn geïnfecteerd. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten die een co-infectie met hepatitis C hebben. Een hogere incidentie van verhogingen in leverfunctiewaarden (graad 1) werd waargenomen bij patiënten met een co-infectie met hepatitis C die werden behandeld met dolutegravir en rilpivirine in vergelijking met patiënten zonder een

gelijktijdige infectie. Controle van de leverfunctie wordt aanbevolen bij patiënten die een co-infectie met hepatitis B en/of C hebben.

Interacties met andere geneesmiddelen

Juluca mag voor de behandeling van hiv niet worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Juluca mag niet gelijktijdig met H₂-receptorantagonisten worden toegediend. Het wordt aanbevolen deze geneesmiddelen 12 uur voor of 4 uur na Juluca toe te dienen (zie rubriek 4.5).

Juluca mag niet gelijktijdig met antacida worden toegediend. Het wordt aanbevolen deze geneesmiddelen 6 uur voor of 4 uur na Juluca toe te dienen (zie rubriek 4.5).

Calcium- of ijzersupplementen of multivitaminen moeten gelijktijdig met Juluca worden toegediend, bij een maaltijd. Indien calcium- of ijzersupplementen of multivitaminen niet gelijktijdig met Juluca kunnen worden ingenomen, wordt aanbevolen deze supplementen 6 uur voor of 4 uur na de inname van Juluca toe te dienen (zie rubriek 4.5).

Metformineconcentraties werden door dolutegravir verhoogd. Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van Juluca met metformine wordt gestart of gestopt (zie rubriek 4.5). Metformine wordt renaal geëlimineerd; het is daarom belangrijk de nierfunctie te controleren wanneer er gelijktijdig met Juluca wordt behandeld. Deze combinatie kan het risico op lactaatacidose verhogen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (stadium 3a creatinineklaring [CrCl] 45-59 ml/min); een voorzichtige benadering wordt aanbevolen. Verlaging van de metforminedosis moet sterk worden overwogen.

Juluca mag niet gelijktijdig ingenomen worden met een ander geneesmiddel dat dolutegravir of rilpivirine bevat, behalve in het geval van gelijktijdige toediening met rifabutine (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van Juluca tijdens de zwangerschap zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dolutegravir tijdens de zwangerschap. Indien eenmaal daags ingenomen tijdens de zwangerschap, in combinatie met een achtergrondregime, werden lagere blootstellingsniveaus aan dolutegravir of rilpivirine waargenomen. In de fase III-onderzoeken is lagere blootstelling aan rilpivirine, vergelijkbaar met niveaus die werden waargenomen tijdens de zwangerschap, geassocieerd met een verhoogd risico van virologisch falen. Er kunnen voor Juluca geen aanbevelingen voor het aanpassen van de dosis worden gedaan. Daarom wordt het gebruik van Juluca tijdens de zwangerschap niet aanbevolen (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.2).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immunodeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (combination antiretroviral therapy, CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden hiervan zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld en indien nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunrestitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Hulpstoffen

Juluca bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Juluca is bedoeld voor gebruik als een volledig behandelingschema voor de behandeling van een hiv-1-infectie en mag voor de behandeling van hiv niet worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Daarom wordt geen informatie verstrekt over geneesmiddelinteracties met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Juluca bevat dolutegravir en rilpivirine; daarom zijn alle interacties die zijn vastgesteld met deze werkzame stoffen relevant voor Juluca. Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dolutegravir en rilpivirine

Dolutegravir wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme door uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)1A1. Dolutegravir is ook een substraat van UGT1A3, UGT1A9, cytochroom-P450 (CYP)3A4, P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP). Om die reden kunnen geneesmiddelen die deze enzymen induceren de plasmaconcentratie van dolutegravir verlagen en het therapeutische effect van dolutegravir verminderen (zie tabel 1). De gelijktijdige toediening van Juluca met andere geneesmiddelen die deze enzymen remmen, kan de plasmaconcentratie van dolutegravir verhogen (zie tabel 1).

De absorptie van dolutegravir wordt verminderd door bepaalde antacida (zie tabel 1).

Rilpivirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A. Geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen dus de klaring van rilpivirine beïnvloeden (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van Juluca met geneesmiddelen die CYP3A induceren, kan leiden tot verlaging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen het therapeutische effect van Juluca zou kunnen verlagen (zie tabel 1). Gelijktijdige toediening van Juluca met geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan leiden tot verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine (zie tabel 1).

Gelijktijdige toediening van Juluca met geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutisch effect van Juluca zou kunnen verlagen.

Effect van dolutegravir en rilpivirine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Op basis van *in-vivo*- en/of *in-vitro*gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van ongeacht welk belangrijk enzym of transporteiwit zijn, zoals CYP3A4, CYP2C9 en P-gp (voor meer informatie zie rubriek 5.2).

In vitro remde dolutegravir het renale organische kationtransporteiwit 2 (OCT2) en het multidrug- en toxine-extrusietransporteiwit 1 (*multidrug and toxic compound extrusion 1*, MATE1). Een verlaging van de creatinineklaring (10-14%) (secretiefractie is afhankelijk van OCT2- en MATE1-transport) werd *in vivo* waargenomen bij patiënten. *In vivo* kan dolutegravir de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de uitscheiding afhankelijk is van OCT2 en/of MATE1 (bijv. fampridine [ook wel dalfampridine genoemd], metformine) (zie tabel 1 en rubrieken 4.3 en 4.4).

In vitro remde dolutegravir de renale uptake transporteiwitten, organische aniontransporteiwitten (OAT)1 en OAT3. Op basis van het gebrek aan effect op de farmacokinetiek van het OAT-substraat tenofovir *in vivo* is remming van OAT1 *in vivo* onwaarschijnlijk. Remming van OAT3 is *in vivo* niet onderzocht. Dolutegravir zou de plasmaconcentratie kunnen verhogen van geneesmiddelen waarbij de excretie afhankelijk is van OAT3.

Het is niet waarschijnlijk dat rilpivirine in een dosis van 25 mg eenmaal daags een klinisch relevant effect zal hebben op de blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen.

Rilpivirine remt P-gp *in vitro* (IC₅₀ is 9,2 µM). In een klinisch onderzoek beïnvloedde rilpivirine de farmacokinetiek van digoxine niet significant. Het kan echter niet helemaal worden uitgesloten dat rilpivirine de blootstelling aan andere geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-gp en die gevoeliger zijn voor intestinale P-gp-remming, zoals dabigatranetexilaat, kan verhogen.

Rilpivirine is *in vitro* een remmer van het transporteiwit MATE-2K met een IC₅₀ van < 2,7 nM. De klinische gevolgen van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

Interactietabel

Geselecteerde vastgestelde en theoretische interacties tussen dolutegravir, rilpivirine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1.

(verhoging wordt aangegeven als “↑”, verlaging als “↓”, geen verandering als “↔”, oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als “AUC”, waargenomen maximale concentratie als “C_{max}”, waargenomen minimale concentratie als “C_{min}”, concentratie aan het eind van het doseringsinterval als “C_τ”).

Tabel 1: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Antiviraal werkzame middelen		
tenofovirdisoproxil/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Er is geen dosisaanpassing vereist.
	tenofovir ↔	
tenofovirdisoproxil/ rilpivirine ^{1,2}	rilpivirine AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
tenofoviralafenamide/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
tenofoviralafenamide/ rilpivirine ¹	rilpivirine ↔	
lamivudine/ dolutegravir	dolutegravir ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
lamivudine/rilpivirine	rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	
entecavir/dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
entecavir/rilpivirine	rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	

daclatasvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Er is geen dosisaanpassing vereist.
daclatasvir/ rilpivirine	daclatasvir ↔ rilpivirine ↔	
simeprevir/ dolutegravir	dolutegravir ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
simeprevir/ rilpivirine	rilpivirine ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ simeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
sofosbuvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
sofosbuvir/ rilpivirine	rilpivirine ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% sofosbuvirmetaboliet GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	
ledipasvir/sofosbuvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ledipasvir/sofosbuvir/ rilpivirine	rilpivirine ↔ AUC ↓ 5% C _{min} ↓ 7% C _{max} ↓ 3% ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C _{min} ↑ 2% C _{max} ↑ 1% sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% C _{max} ↓ 4% sofosbuvirmetaboliet GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C _{min} ↑ 10% C _{max} ↑ 8%	

sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirine	rilpivirine ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ sofosbuvirmetaboliet GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ velpatasvir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
ribavirine/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	
ribavirine/ rilpivirine	rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Andere werkzame middelen		
<i>Antiaritmica</i>		
digoxine/dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
digoxine/rilpivirine ¹	rilpivirine ↔ digoxine AUC ↔ C _{min} n.v.t. C _{max} ↔	
<i>Anticonvulsiva</i>		
carbamazepine/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Door metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van dolutegravir/rilpivirine significant afnemen, wat leidt tot verlies van het therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van Juluca met deze metabole inductoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
carbamazepine/ rilpivirine	rilpivirine ↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	
oxcarbazepine fentyïne fenobarbital/ dolutegravir	dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname wordt verwacht vanwege enzyminductie van UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de	Door metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van dolutegravir/rilpivirine significant afnemen, wat leidt tot verlies van het therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van Juluca met deze metabole inductoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

oxcarbazepine fenytoïne fenobarbital/ rilpivirine	blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht) rilpivirine ↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	
<i>Azol-antimycotica</i>		
ketoconazol/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ketoconazol/ rilpivirine ^{1,2}	rilpivirine AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (remming van CYP3A-enzymen) ketoconazol AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (inductie van CYP3A door hoge dosis rilpivirine in het onderzoek)	
fluconazol itraconazol isavuconazol posaconazol voriconazol/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
fluconazol itraconazol isavuconazol posaconazol voriconazol/ rilpivirine	rilpivirine ↑ (niet onderzocht, kan een verhoging van de plasmaconcentraties rilpivirine veroorzaken) (remming van CYP3A-enzymen)	
<i>Kruidenproducten</i>		
sint-janskruid/ dolutegravir	dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname verwacht vanwege enzyminductie van UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht)	Gelijktijdige toediening kan significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van Juluca. Gelijktijdige toediening van Juluca met sint-janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
sint-janskruid/ rilpivirine	rilpivirine ↓	

rilpivirine	(niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	
<i>Kaliumkanaalblokkers</i>		
fampridine (ook wel dalfampridine genoemd)/dolutegravir	fampridine ↑	Gelijktijdige toediening van dolutegravir veroorzaakt mogelijk insulten vanwege de toegenomen plasmaconcentratie fampridine door remming van het OCT2-transporteiwit; gelijktijdige toediening is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van fampridine met Juluca is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Protonpompremmers</i>		
omeprazol lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Gelijktijdige toediening kan de plasmaconcentratie van rilpivirine significant verlagen. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van Juluca. Gelijktijdige toediening van Juluca met protonpompremmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
omeprazol/ rilpivirine ^{1,2}	rilpivirine AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)	
	omeprazol AUC ↓ 14% C _{min} n.v.t. C _{max} ↓ 14%	
lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol/ rilpivirine	rilpivirine ↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)	
<i>H₂-receptorantagonisten</i>		
famotidine cimetidine nizatidine ranitidine/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van Juluca en H ₂ -receptorantagonisten. Alleen H ₂ -receptorantagonisten die eenmaal daags kunnen worden toegediend, mogen gebruikt worden.
famotidine/ rilpivirine ^{1,2}	rilpivirine AUC ↓ 9% C _{min} n.v.t. C _{max} ↔	H ₂ -receptorantagonisten moeten in tijd goed gescheiden van de toediening van Juluca worden ingenomen (ten minste 4 uur erna of 12 uur ervoor)

<p>40 mg eenmalige dosis ingenomen 12 uur voor rilpivirine</p> <p>famotidine/ rilpivirine^{1,2}</p> <p>40 mg eenmalige dosis ingenomen 2 uur voor rilpivirine</p> <p>famotidine/ rilpivirine^{1,2}</p> <p>40 mg eenmalige dosis ingenomen 4 uur na rilpivirine</p> <p>cimetidine nizatidine ranitidine/ rilpivirine</p>	<p>rilpivirine AUC ↓ 76% C_{min} n.v.t. C_{max} ↓ 85% (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)</p> <p>rilpivirine AUC ↑ 13% C_{min} n.v.t. C_{max} ↑ 21%</p> <p>rilpivirine ↓ (niet onderzocht, er worden significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine verwacht (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag))</p>	
<i>Antacida en supplementen</i>		
<p>antacida (bijv. aluminium-/magnesiumhydroxide en/of calciumcarbonaat)/dolutegravir¹</p> <p>antacida (bijv. aluminium-/magnesiumhydroxide en/of calciumcarbonaat)/rilpivirine</p>	<p>dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C₂₄ ↓ 74% (complexe binding aan polyvalente ionen)</p> <p>rilpivirine ↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)</p>	<p>Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van Juluca en antacida. Antacida moeten in tijd goed gescheiden van de toediening van Juluca worden ingenomen (ten minste 6 uur ervoor of 4 uur erna)</p>
<p>calciumsupplementen/ dolutegravir¹</p>	<p>dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C₂₄ ↓ 39% (complexe binding aan polyvalente ionen)</p>	<p>Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van Juluca en supplementen. Calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen moeten gelijktijdig met Juluca bij een maaltijd ingenomen worden.</p>
<p>ijzersupplementen/ dolutegravir¹</p>	<p>dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56% (complexe binding aan polyvalente ionen)</p>	<p>Indien calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen niet gelijktijdig met Juluca kunnen worden ingenomen, moeten deze supplementen in tijd goed gescheiden van de toediening van Juluca (ten minste 6 uur ervoor of 4 uur erna) ingenomen worden.</p>
<p>multivitamine/ dolutegravir¹</p>	<p>dolutegravir ↓ AUC ↓ 33%</p>	

	$C_{max} \downarrow 35\%$ $C_{24} \downarrow 32\%$ (complexe binding aan polyvalente ionen)	
<i>Corticosteroiden</i>		
prednison/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_t ↑ 17%	Er is geen dosisaanpassing vereist.
prednison/ rilpivirine	rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	
dexamethason/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Gelijktijdige toediening kan significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van Juluca. Gelijktijdige toediening van Juluca met systemisch dexamethason is gecontra-indiceerd (behalve als eenmalige dosis), zie rubriek 4.3. Alternatieven moeten overwogen worden, in het bijzonder voor langdurig gebruik.
dexamethason/ rilpivirine (systemisch, behalve als eenmalige dosis)	rilpivirine ↓ (niet onderzocht, dosisafhankelijke dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	
<i>Antidiabetica</i>		
metformine/ dolutegravir ¹	metformine ↑ AUC ↑ 79% C_{min} n.v.t. C_{max} ↑ 66%	Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer gestart en gestopt wordt met de gelijktijdige toediening van Juluca met metformine. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen indien het gelijktijdig met dolutegravir wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op lactaatacidose bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie ten gevolge van een verhoogde metformineconcentratie (rubriek 4.4).
metformine/ rilpivirine ¹	metformine AUC ↔ C_{min} n.v.t. C_{max} ↔	
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
rifampicine/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_t ↓ 72% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Gelijktijdige toediening kan significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van Juluca. Gelijktijdige toediening van Juluca met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
rifampicine/ rilpivirine ^{1,2}	rilpivirine AUC ↓ 80% C_{min} ↓ 89% C_{max} ↓ 69% (inductie van CYP3A-enzymen) rifampicine AUC ↔ C_{min} n.v.t.	

	$C_{max} \leftrightarrow$ 25-deacetyl-rifampicine AUC ↓ 9% C_{min} n.v.t. $C_{max} \leftrightarrow$	
rifabutine/ dolutegravir ¹ rifabutine/ rilpivirine ¹ 300 mg eenmaal daags ² 300 mg eenmaal daags (+ 25 mg eenmaal daags rilpivirine) 300 mg eenmaal daags (+ 50 mg eenmaal daags rilpivirine)	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_t ↓ 30% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A) rifabutine AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutine AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ rilpivirine AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31% rilpivirine AUC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%* * vergeleken met 25 mg eenmaal daags alleen rilpivirine (inductie van CYP3A-enzymen)	Gelijktijdige toediening veroorzaakt waarschijnlijk significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine (inductie van CYP3A-enzymen). Wanneer Juluca gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, moet dagelijks een extra rilpivirinetablet van 25 mg worden ingenomen op hetzelfde moment als Juluca, zolang rifabutine gelijktijdig wordt toegediend (voor deze dosisaanpassing is een aparte formulering met rilpivirine beschikbaar, zie rubriek 4.2).
rifapentine/ dolutegravir rifapentine/ rilpivirine	dolutegravir ↓ (niet onderzocht) rilpivirine ↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht)	Gelijktijdige toediening kan significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van Juluca (inductie van CYP3A-enzymen). Gelijktijdige toediening van Juluca met rifapentine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Antimalariamiddelen</i>		
artemether/ lumefantrine/ dolutegravir artemether/ lumefantrine/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↓ (niet onderzocht, verminderde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht)	Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van Juluca en artemether/lumefantrine.

	(inductie van CYP3A-enzymen)	
atovaquon/ proguanil/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
atovaquon/ proguanil/ rilpivirine	rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	
<i>Macrolide antibiotica</i>		
claritromycine erytromycine/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Waar mogelijk moeten alternatieven zoals azitromycine overwogen worden.
claritromycine erytromycine/ rilpivirine	rilpivirine ↑ (niet onderzocht, verhoogde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht) (remming van CYP3A-enzymen)	
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
ethinylestradiol (EE) ¹ en norelgestromine (NGMN) ¹ / dolutegravir	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir of rilpivirine veranderde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol en norelgestromine (dolutegravir) of norethisteron (rilpivirine) niet in klinisch relevante mate. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen vereist wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Juluca.
ethinylestradiol (EE) ¹ en norethisteron ¹ / rilpivirine	rilpivirine ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% norethisteron ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *op basis van historische controles.	
<i>Analgetica</i>		
methadon/ dolutegravir ¹	dolutegravir ↔ methadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Er zijn geen dosisaanpassingen vereist als methadon gelijktijdig wordt toegediend met Juluca. Klinische opvolging wordt echter aanbevolen, aangezien het nodig kan zijn onderhoudstherapie met methadon bij sommige patiënten aan te passen.
methadon/ rilpivirine ¹	rilpivirine AUC ↔* C _{min} ↔* C _{max} ↔*	

	<p>R(-)-methadon AUC ↓ 16% C_{min} ↓ 22% C_{max} ↓ 14%</p> <p>*op basis van historische controles.</p>	
paracetamol/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
paracetamol/ rilpivirine ^{1,2}	<p>rilpivirine AUC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔</p> <p>paracetamol AUC ↔ C_{min} n.v.t. C_{max} ↔</p>	
<i>Anticoagulantia</i>		
dabigatranetexilaat/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van Juluca en dabigatranetexilaat.
dabigatranetexilaat/ rilpivirine	<p>rilpivirine ↔ (niet onderzocht) dabigatranetexilaat ↑ (een risico op verhogingen van de plasmaconcentraties van dabigatran kan niet worden uitgesloten) (remming van intestinaal P-gp)</p>	
<i>HMG-CO-A-reductaseremmers</i>		
atorvastatine/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
atorvastatine/ rilpivirine ^{1,2}	<p>rilpivirine AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↓ 9%</p> <p>atorvastatine AUC ↔ C_{min} ↓ 15% C_{max} ↑ 35%</p>	
<i>Fosfodiësterase-5-remmers (PDE-5-remmers)</i>		
sildenafil/ dolutegravir	dolutegravir ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
sildenafil/ rilpivirine ^{1,2}	<p>rilpivirine AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p>	

	sildenafil AUC ↔ C _{min} n.v.t. C _{max} ↔	
varденаfil tаdаlafil/ dоlutegrаvir	dоlutegrаvir ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
varденаfil tаdаlafil/ rilpivirine	rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	

¹ De interactie tussen dolutegravir en/of rilpivirine en het geneesmiddel werd onderzocht in een klinisch onderzoek. Alle andere getoonde geneesmiddelinteracties zijn voorspellingen.

² Dit interactieonderzoek is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirine waarmee het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel werd gemeten.

n.v.t. = Niet van toepassing

QT-verlengende geneesmiddelen

Er is beperkte informatie beschikbaar over de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie tussen rilpivirine en geneesmiddelen die het QTc-interval van het ECG verlengen. In een onderzoek met gezonde proefpersonen bleken suprathérapeutische doses rilpivirine (75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags) het QTc-interval van het ECG te verlengen (zie rubriek 5.1). Bij gebruik van Juluca is voorzichtigheid geboden als het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op *torsade de pointes*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten worden geadviseerd over het potentiële risico van sluitingsdefecten van de neurale buis door dolutegravir (een bestanddeel van Juluca, zie hieronder), inclusief over het overwegen van effectieve anticonceptie maatregelen.

Als een vrouw een zwangerschap plant, moeten de voordelen en de risico's van het voortzetten van de behandeling met Juluca met de patiënt worden besproken.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap zijn lagere blootstellingsniveaus van dolutegravir en rilpivirine waargenomen (zie rubriek 4.2, 4.4, 5.1 en 5.2). Juluca wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

De veiligheid en werkzaamheid van een duaal behandelingschema tijdens de zwangerschap is niet onderzocht.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van rilpivirine bij zwangere vrouwen.

Ervaring bij de mens in een surveillancestudie naar geboorte-uitkomsten in Botswana, toont een kleine toename van sluitingsdefecten van de neurale buis; 7 gevallen bij 3.591 bevallingen (0,19%; 95% BI 0,09%, 0,40%) bij moeders die een behandeling met dolutegravir kregen op het moment van conceptie, in vergelijking met 21 gevallen bij 19.361 bevallingen (0,11%; 95% BI 0,07%, 0,17%) bij vrouwen die waren blootgesteld aan een behandeling zonder dolutegravir op het moment van conceptie.

De incidentie van sluitingsdefecten van de neurale buis bij de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1.000 levendgeborenen (0,05-0,1%). De meeste sluitingsdefecten van de neurale buis treden op tijdens de

eerste vier weken van de embryonale ontwikkeling na de conceptie (ongeveer 6 weken na de laatste menstruatie).

Gegevens geanalyseerd uit het antiretrovirale zwangerschapsregister duiden niet op een verhoogd risico op ernstige geboorteafwijkingen bij meer dan 600 vrouwen die tijdens de zwangerschap aan dolutegravir zijn blootgesteld, maar zijn momenteel onvoldoende om het risico op sluitingsdefecten van de neurale buis vast te stellen.

Bij onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij dieren werden geen ontwikkelingsstoornissen, waaronder sluitingsdefecten van de neurale buis, vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Uit meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling aan dolutegravir tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap komt geen bewijs naar voren van een verhoogd risico op foetale/neonatale toxiciteit.

Dolutegravir passeert de placenta bij mensen. Bij zwangere vrouwen met hiv was de mediane foetale navelstrengconcentratie van dolutegravir ongeveer 1,3 keer groter vergeleken met de maternale perifere plasmaconcentratie.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen.

De resultaten van dieronderzoek met rilpivirine duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of rilpivirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat rilpivirine in melk wordt uitgescheiden. Dolutegravir wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (een mediane verhouding van dolutegravir in moedermelk versus maternale plasma van 0,033 is aangetoond). Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen/zuigelingen.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van dolutegravir of rilpivirine op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid zijn gemeld tijdens behandeling met de bestanddelen van Juluca. Er moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Juluca wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Klinische veiligheidsgegevens over Juluca zijn beperkt. De meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk te maken hebben met de gecombineerde toediening van dolutegravir plus rilpivirine bij 513 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen in klinische fase III-onderzoeken (zie rubriek 5.1) waren diarree (2%) en hoofdpijn (2%).

De ernstigste bijwerking die mogelijk te maken heeft met de behandeling met dolutegravir (uit gepoolde gegevens uit klinische fase IIb- en fase III-onderzoeken) en die werd gezien bij een individuele patiënt, was een overgevoelighedsreactie met o.a. huiduitslag en ernstige levereffecten (zie rubriek 4.4).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht dat ze verband houden met de behandeling met bestanddelen van Juluca uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring staan vermeld in tabel 2 per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Samenvattende tabel van bijwerkingen op Juluca op basis van klinisch onderzoek en postmarketingervaring met Juluca en de afzonderlijke bestanddelen ervan

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Frequentie-categorie*	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	wittebloedceltelling verlaagd hemoglobine verlaagd plaatjestelling verlaagd
Immuunsysteemaandoeningen	soms	overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
	niet bekend	immuunreconstitutiesyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	totaal cholesterol verhoogd (nuchter) verhoogd LDL-cholesterol (nuchter)
	vaak	verminderde eetlust triglyceriden verhoogd (nuchter)
Psychische stoornissen	zeer vaak	insomnia
	vaak	abnormale dromen depressie slaapstoornissen zwaarmoedige stemming angst
	soms	suïcidale gedachten of suïcidepoging (in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte), paniekaanval
	zelden	gelukke zelfmoord (in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte)
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn duizeligheid
	vaak	somnolentie

Maagdarmstelsel-aandoeningen	zeer vaak	misselijkheid pancreasamylase verhoogd diarree
	vaak	abdominale pijn braken flatulentie lipase verhoogd abdominaal ongemak bovenbuikpijn droge mond
Lever- en galaandoeningen	zeer vaak	transaminasen verhoogd (verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT))
	vaak	bilirubine verhoogd
	soms	hepatitis
	zelden	acuut leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	huiduitslag (<i>rash</i>) pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	soms	artralgie myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	vermoeidheid
Onderzoeken	vaak	verhogingen van creatinefosfokinase (CPK), gewicht verhoogd
<p>* Frequenties worden toegewezen op basis van de hoogste frequenties die werden gezien in de gepoolde SWORD-onderzoeken of onderzoeken met de afzonderlijke bestanddelen</p> <p>** Deze bijwerking werd bij postmarketing-surveillance geïdentificeerd voor de combinatie van dolutegravir met andere antiretrovirale geneesmiddelen (<i>antiretrovirals</i>, ARV's). De frequentie categorie 'zelden' werd geschat op basis van postmarketingmeldingen.</p>		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in biochemische laboratoriumwaarden

Dolutegravir of rilpivirine zijn in verband gebracht met verhogingen van het serumcreatinine in de eerste behandelweek wanneer ze met andere antiretrovirale geneesmiddelen werden toegediend. Verhogingen van serumcreatinine traden op in de eerste vier weken behandeling met Juluca en bleven stabiel gedurende 148 weken. Een gemiddelde verandering vanaf baseline van 9,86 micromol/l (SD 10,4 micromol/l) werd waargenomen na 148 weken behandeling. Deze veranderingen zijn gerelateerd aan de remming van actief transport en worden niet als klinisch relevant beschouwd, omdat ze geen weergave zijn van een verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid.

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke klachten of verschijnselen vastgesteld na een acute overdosis met dolutegravir of rilpivirine, behalve de klachten of verschijnselen die vermeld staan als bijwerkingen.

De verdere behandeling moet de klinische indicatie volgen of plaatsvinden zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (Nederland)/Nationaal antigifcentrum (België), indien van toepassing. Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Juluca. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunende behandeling ondergaan, met de juiste controle, waaronder controle van de vitale functies en ECG (QT-interval), indien nodig. Aangezien dolutegravir en rilpivirine zich sterk binden aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat de werkzame stoffen significant zullen worden verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinatiepreparaten. ATC-code: J05AR21.

Werkingsmechanisme

Dolutegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en de overdracht van de retrovirale DNA-streng voor integratie in het DNA (desoxyribonucleïnezuur) te blokkeren. Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Rilpivirine is een diarylpyrimidine-NNRTI van hiv-1. De activiteit van rilpivirine wordt teweeggebracht via niet-competitieve remming van hiv-1-reverse transcriptase (hiv-1-RT). Rilpivirine remt de DNA-polymerases α , β en γ in menselijke cellen niet.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek

De IC_{50} voor dolutegravir in verschillende laboratoriumstammen met PBMC was 0,5 nM, en met MT-4-cellen varieerde die van 0,7-2 nM. Vergelijkbare IC_{50} 's werden gezien voor klinische isolaten, zonder een belangrijk verschil tussen subtypes; in een panel van 24 hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, E, F en G en groep O was de gemiddelde IC_{50} -waarde 0,2 nM (bereik 0,02-2,14). De gemiddelde IC_{50} voor 3 hiv-2-isolaten was 0,18 nM (bereik 0,09-0,61).

Rilpivirine vertoonde activiteit tegen laboratoriumstammen van wildtype-hiv-1 in een acuut geïnfecteerde T-celijn, met een mediane IC_{50} -waarde voor hiv-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirine vertoonde *in vitro* beperkte activiteit tegen hiv-2 met IC_{50} -waarden tussen 2,510 en 10,830 nM.

Rilpivirine vertoonde ook antivirale activiteit tegen een brede testgroep van primaire isolaten uit de hiv-1-groep M (clades A, B, C, D, F, G, H), met IC₅₀-waarden van 0,07 tot 1,01 nM en primaire isolaten uit de groep O met IC₅₀-waarden van 2,88 tot 8,45 nM.

Effect van menselijk serum en serumeiwitten

In 100% menselijk serum bedroeg de gemiddelde eiwitvouwverschuiving veroorzaakt door dolutegravir 75 keer, resulterend in een voor eiwit aangepaste IC₉₀ van 0,064 microgram/ml.

Een vermindering in de antivirale activiteit van rilpivirine werd gezien in aanwezigheid van 1 mg/ml alfa-1-zure glycoproteïne, 45 mg/ml humaan serumalbumine en 50% humaan serum, zoals aangetoond door mediane IC₅₀-waarden van respectievelijk 1,8, 39,2 en 18,5.

Resistentie

In-vitro-resistentie

Seriële passage wordt gebruikt om de resistentieontwikkeling *in vitro* te bestuderen. Wanneer voor dolutegravir de laboratoriumstreng hiv-1/IIIB werd gebruikt tijdens passage gedurende 112 dagen, verschenen de geselecteerde mutaties langzaam, met substituties op posities S153Y en F; deze mutaties werden niet geselecteerd bij patiënten die in de klinische onderzoeken behandeld werden met dolutegravir. Met streng NL432 werden de integrasemutaties E92Q (vouwverandering [FC] 3) en G193E (FC 3) geselecteerd. Deze mutaties zijn geselecteerd bij patiënten met een reeds bestaande resistentie tegen raltegravir en die vervolgens werden behandeld met dolutegravir (vermeld als secundaire mutaties voor dolutegravir).

Tijdens verdere selectie-experimenten met klinische isolaten van subtype B werd de mutatie R263K gezien in alle vijf isolaten (na 20 weken en later). In isolaten van subtype C (n=2) en A/G (n=2) werd de integrasesubstitutie R263K geselecteerd in één isolaat en G118R in twee isolaten. R263K werd gemeld voor twee individuele patiënten met subtype B en subtype C in het klinische fase III-programma voor eerder met ART en niet eerder met INI behandelde proefpersonen, maar zonder effecten *in vitro* op de gevoeligheid voor dolutegravir. G118R verlaagt de gevoeligheid voor dolutegravir in mutanten die door middel van *site-directed* mutagenese zijn verkregen (FC 10), maar werd niet gevonden bij patiënten die in het fase III-programma dolutegravir kregen.

Primaire mutaties voor raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q en T66I) hebben als enkelvoudige mutaties geen invloed op de gevoeligheid voor dolutegravir *in vitro*. Wanneer mutaties die vermeld staan als secundaire mutaties die met integraseremmers verband houden (voor raltegravir/elvitegravir) toegevoegd worden aan primaire mutaties (behalve bij Q148) in experimenten met *site-directed* mutanten, blijft de gevoeligheid voor dolutegravir op of vlakbij wildtype-niveau. In het geval van Q148-mutatievirussen wordt een toenemende FC van dolutegravir gezien bij de toename van het aantal secundaire mutaties. Het effect van Q148-mutaties (H/R/K) kwam ook overeen met passage-experimenten *in vitro* met *site-directed* mutanten. In seriële passage met op streng NL432 gebaseerde *site-directed* mutanten op N155H of E92Q werd geen verdere selectie van resistentie gezien (FC onveranderd rond 1). Daarentegen hoopten uiteenlopende secundaire mutaties die met raltegravir verband houden, beginnend met passage van mutanten die Q148H-mutatie (FC 1) bevatten, zich op met een consistente verhoging van de FC tot waarden >10.

Een klinisch relevante fenotypische afkapwaarde (FC vs. wildtypevirus) is niet vastgesteld; genotypische resistentie was een betere voorspellende parameter voor het resultaat.

Rilpivirine-resistente stammen werden zowel geselecteerd in een celkweek vanuit wildtype-hiv-1 van verschillende bronnen en subtypes als vanuit NNRTI-resistente hiv-1. De frequentst waargenomen aminozuursubstituties die ontstonden, waren onder meer: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C en M230I. De resistentie tegen rilpivirine werd als aanwezig beschouwd wanneer een FC in de IC₅₀-waarde boven de biologische afkapwaarde (BCO) van de bepaling lag.

In-vivo-resistentie

Op basis van vergelijkende gegevens tot en met 48 weken was bij twee proefpersonen die dolutegravir plus rilpivirine kregen en twee proefpersonen die doorgingen met hun huidige antiretrovirale behandelingschema (CAR) sprake van bevestigd virologisch falen, wat leidde tot terugtrekkingscriteria (CVW-criteria) voor beide gepoolde SWORD-1 (201636)- en SWORD-2 (201637)-onderzoeken. In totaal voldeden tot en met week 148 elf proefpersonen die dolutegravir plus rilpivirine kregen aan CVW-criteria, zie tabel 3. De met NNRTI geassocieerde substituties E138E/A en M230M/L werden op het moment van terugtrekking aangetoond bij drie en twee proefpersonen.

Tabel 3: Overzicht van resistentie per geneesmiddelklasse met bevestigde virologische terugtrekking in vroege en late overstapfasen van de SWORD-onderzoeken

Behandelschema / Behandeling Blootstelling (weken)*	Hiv-1 RNA (kopieën/ml) (tijdstip)		Mutatie per geneesmiddelklasse mutatie (FC)**			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Wk24)	466 (Wk24UNS)	G193E	G193E (1,02)	geen	geen
DTG+RPV / 47	1.059.771 (Wk36)	1018 (Wk36UNS)	geen	geen	geen	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Wk64)	217 (Wk76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Wk64)	1174 (Wk64UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	geen	geen
DTG+RPV / 88	278 (Wk76)	2571 (Wk88)	geen	geen	geen	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Wk88)	289 (Wk88UNS)	ND	geen	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Wk88)	225 (Wk100)	geen	geen	geen	geen
DTG+RPV / 105	651 (Wk100)	1105 (Wk100UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Wk112)	230 (Wk112UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	geen	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Wk136)	7247 (Wk136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* De resistentietesten op het moment van virologisch falen mislukten voor één proefpersoon. Daarom ontbreken die gegevens in deze tabel.

** Aan CVW werd voldaan wanneer er sprake was van 2 maal achtereenvolgens een viruslast na dag 1 van ≥ 50 kopieën/ml, waarbij de tweede > 200 kopieën/ml is.

*** Het assay op baseline biedt alleen genotypische gegevens, maar geen fenotypische.

CAR = huidig antiretroviraal behandelingschema; DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirine
 SVW = vermoede virologische terugtrekkingscriteria; CVW = bevestigde virologische terugtrekkingscriteria; BL = resultaten van resistentietesten op baseline; VW = resultaten van resistentietesten op het moment dat voldaan is aan CVW-criteria; Wk = week; UNS = ongepland bezoek; 'ND' houdt in dat baselinetesten niet zijn uitgevoerd, omdat er geen PBMC-/volbloedmonsters zijn afgenomen; 'geen' houdt in dat er geen resistentie is gezien; 'NR' geeft aan dat er geen gegevens zijn gemeld vanwege mislukken van het assay of niet-beschikbaarheid van monsters.

Bij eerder onbehandelde patiënten die dolutegravir + 2 NRTI's kregen in fase IIb en fase III, werd geen ontwikkeling van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of de NRTI-klasse gezien (n=876, follow-up van 48-96 weken).

Bij patiënten bij wie eerdere behandelingen hadden gefaald, maar die niet eerder met de klasse van de integraseremmers (SAILING-onderzoek) waren behandeld, werd substitutie bij integraseremmers waargenomen bij 4 van de 354 patiënten (follow-up 48 weken) die behandeld werden met dolutegravir. Dit werd gegeven in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerde achtergrondbehandeling (*background regimen*, BR). Van deze vier hadden twee proefpersonen een unieke R263K-integrasesubstitutie, met een maximale FC van 1,93, had één proefpersoon een polymorfe V151V/I-integrasesubstitutie, met een maximale FC van 0,92, en had één proefpersoon reeds bestaande integrasemutaties en wordt aangenomen dat die met het gebruik van een integraseremmer bekend was of door overdracht geïnfecteerd was met een virus, dat resistent is voor integraseremmers. De R263K-mutatie werd ook *in vitro* geselecteerd (zie hierboven).

In de analyse van gepoolde resistentiegegevens van week 48 uit de fase III-onderzoeken met rilpivirine bij niet eerder behandelde patiënten, waren er van 62 gevallen van virologisch falen (op een totaal van 72) in de rilpivirinegroep gegevens over resistentie op baseline en het tijdstip van falen. In deze analyse waren de met resistentie geassocieerde mutaties (RAM's) geassocieerd met NNRTI-resistentie en ontstaan deze bij minstens twee gevallen van virologisch falen op rilpivirine: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y, en F227C. In de onderzoeken had aanwezigheid van de mutaties V90I en V189I op baseline geen effect op de respons. De E138K-substitutie kwam het meest voor tijdens behandeling met rilpivirine, gewoonlijk in combinatie met de M184I-substitutie. In de analyse van week 48 hadden 31 van de 62 gevallen van virologisch falen op rilpivirine gelijktijdig NNRTI- en NRTI-RAM's; 17 van die 31 gevallen hadden een combinatie van E138K en M184I. De meest voorkomende mutaties waren dezelfde in de analyses van week 48 en week 96. In de analyse van week 48 tot week 96 traden in de rilpivirine- en efavirenzgroep respectievelijk 24 (3,5%) en 14 (2,1%) extra gevallen van virologisch falen op.

Kruisresistentie

Site-directed INI mutant virus

De activiteit van dolutegravir werd bepaald tegen een testgroep van 60 INI-resistente *site-directed* mutante hiv-1-virussen (28 met enkelvoudige substituties en 32 met 2 of meer substituties). De enkelvoudige INI-resistente substituties T66K, I151L en S153Y zorgden voor een meer dan tweevoudige afname in de gevoeligheid voor dolutegravir (bereik: 2,3-voudig tot 3,6-voudig ten opzichte van de referentiewaarde). Combinaties van meervoudige substituties T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R of K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 en substituties bij E138/G140/Q148 lieten een meer dan tweevoudige afname zien in de gevoeligheid voor dolutegravir (bereik: 2,5-voudig tot 21-voudig ten opzichte van de referentiewaarde).

Site-directed NNRTI mutant virus

In een testgroep van 67 hiv-1-recombinante labstrengen met één aminozuursubstitutie op RT-posities geassocieerd met NNRTI-resistentie, waaronder de meest gevonden K103N en Y181C, vertoonde rilpivirine antivirale activiteit ($FC \leq BCO$) tegen 64 (96%) van deze strengen. De enkelvoudige aminozuursubstituties die gepaard gingen met verlies van gevoeligheid voor rilpivirine waren: K101P, Y181I en Y181V. De K103N-substitutie leidde zelf niet tot verminderde gevoeligheid voor rilpivirine, maar de combinatie van K103N en L100I resulteerde in een 7-voudig verminderde gevoeligheid voor rilpivirine. Wanneer alle beschikbare *in-vitro*- en *in-vivo*-gegevens in aanmerking worden genomen, dan beïnvloeden de volgende aminozuursubstituties, indien aanwezig op baseline, waarschijnlijk de activiteit van rilpivirine: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I of M230L.

Recombinante klinische isolaten

Er werden 705 tegen raltegravir resistente isolaten van eerder met raltegravir behandelde patiënten geanalyseerd voor gevoeligheid voor dolutegravir. Dolutegravir had een FC van <10 tegen 94% van de 705 klinische isolaten.

Rilpivirine behield gevoeligheid ($FC \leq BCO$) bij 62% van 4.786 hiv-1-recombinante klinische isolaten die resistent waren tegen efavirenz en/of nevirapine.

Therapienaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten

In gepoolde analyses in week 96 van gevallen van virologisch falen met een viruslast op baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en resistentie tegen rilpivirine (n=5) hadden proefpersonen een kruisresistentie tegen efavirenz (n=3), etravirine (n=4) en nevirapine (n=1).

Effecten op het electrocardiogram

Het effect van rilpivirine in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags op het QTcF-interval werd geëvalueerd in een gerandomiseerd placebogecontroleerd cross-overonderzoek met actieve controle (moxifloxacin 400 mg eenmaal daags) bij 60 gezonde volwassenen, met 13 metingen gedurende 24 uur bij steady state. Rilpivirine is in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op de QTc.

Bij onderzoek van supratherapeutische doses van rilpivirine van 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags bij gezonde volwassenen waren de gemiddelde maximale verschillen in het QTcF-interval op corresponderende tijdstippen (de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo na correctie voor de baseline-waarde respectievelijk 10,7 (15,3) en 23,3 (28,4) ms. Bij steady state resulteerde toediening van rilpivirine 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags in een gemiddelde C_{max} die respectievelijk ongeveer het 2,6- en 6,7-voudige was van de gemiddelde C_{max} bij steady state die werd waargenomen met de aanbevolen dosis rilpivirine van 25 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Er werden met dolutegravir geen relevante effecten gezien op het QTc-interval, met doses die de klinische dosis ongeveer driemaal overschreden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van het overstappen van een antiretroviraal regime (met 2 NRTI's plus ofwel een INI, NNRTI of een PI) naar een duaal regime van dolutegravir 50 mg en rilpivirine 25 mg waren geëvalueerd in 2 identieke gerandomiseerde, multicenter, parallel gegroepede, non-inferioriteitsonderzoeken met open label van 48 weken, SWORD-1 (201636) en SWORD-2 (201637). Proefpersonen werden geïncludeerd als ze op hun eerste of tweede antiretrovirale regime zaten, geen voorgeschiedenis van virologisch falen hadden, geen vermoede of bekende resistentie hadden tegen een antiretroviraal geneesmiddel en gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening een stabiele suppressie (hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) vertoonden. Proefpersonen werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om hun CAR te blijven gebruiken of om over te stappen op een behandelingsregime met de twee geneesmiddelen dolutegravir plus rilpivirine die eenmaal daags werden toegediend. Het primaire werkzaamheidseindpunt van de SWORD-onderzoeken was het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA <50 kopieën/ml in het plasma in week 48 (Snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie).

In de gepoolde analyse waren de kenmerken op baseline vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen bij een mediane leeftijd van de proefpersonen van 43 jaar (28%, 50 jaar of ouder; 3%, 65 jaar of ouder), was 22% vrouw, 20% niet blank en 77% CDC-klasse A. Mediane CD4+-celtelling was ongeveer 600 cellen per mm^3 , waarbij 11% een CD4+-celtelling van minder dan 350 cellen per mm^3 had. In de gepoolde analyse kreeg respectievelijk 54%, 26% en 20% van de proefpersonen als baseline een NNRTI, PI of INI uit de klasse van het derde behandelingsregime voorafgaand aan randomisatie.

De gepoolde primaire analyse toonde aan dat dolutegravir plus rilpivirine non-inferieur is aan CAR, waarbij 95% van de proefpersonen in beide groepen het primaire eindpunt van <50 kopieën/ml hiv-1-RNA in het plasma bereikten in week 48 op basis van het Snapshot-algoritme (tabel 4).

Het primaire eindpunt en andere resultaten (inclusief resultaten per belangrijke covariabelen op baseline) voor de gepoolde SWORD-1- en SWORD-2-onderzoeken staan in tabel 4.

Tabel 4: Virologische resultaten van gerandomiseerde behandeling in week 48 (Snapshot-algoritme)

	Gepoolde gegevens uit SWORD-1 en SWORD-2***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml	486 (95%)	485 (95%)
Behandelverschil*	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Virologische non-respons**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Redenen</u>		
Gegevens in venster niet <50 kopieën/ml	0	2 (<1%)
Stopgezet wegens gebrek aan werkzaamheid	2 (<1%)	2 (<1%)
Stopgezet om andere redenen, maar niet <50 kopieën/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Verandering in ART	0	1 (<1%)
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	24 (5%)	20 (4%)
<u>Redenen</u>		
Stopzetting onderzoek/onderzoeksmiddel wegens bijwerking of overlijden	17 (3%)	3 (<1%)
Stopzetting onderzoek/onderzoeksmiddel om andere redenen	7 (1%)	16 (3%)
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar in het onderzoek	0	1 (<1%)
hiv-1-RNA <50 kopieën/ml per covariabelen op baseline		
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ op baseline (cellen/mm³)		
<350	51/58 (88%)	46/52 (88%)
≥350	435/455 (96%)	439/459 (96%)
Klasse van derde behandelingsagens op baseline		
INI	99/105 (94%)	92/97 (95%)
NNRTI	263/275 (96%)	265/278 (95%)
PI	124/133 (93%)	128/136 (94%)
Geslacht		
Man	375/393 (95%)	387/403 (96%)
Vrouw	111/120 (93%)	98/108 (91%)
Ras		
Blank	395/421 (94%)	380/400 (95%)
Afro-Amerikaans/Afrikaanse afkomst/anders	91/92 (99%)	105/111 (95%)
Leeftijd (jaar)		
<50	350/366 (96%)	348/369 (94%)
≥50	136/147 (93%)	137/142 (96%)
* Aangepast voor baselinestratificatiefactoren en beoordeeld aan de hand van een non-inferioriteitsmarge van -8%.		
** Non-inferioriteit van dolutegravir plus rilpivirine ten opzichte van CAR in het percentage proefpersonen dat werd geclassificeerd als virologische non-responders, werd aangetoond met een non-inferioriteitsmarge van 4%. Aangepast verschil (95%-BI) -0,6 (-1,7; 0,6).		

*** De resultaten van de gepoolde analyse waren in lijn met die uit de individuele studies waarin de verschillen in percentages voor het behalen van het primaire eindpunt van <50 kopieën/ml plasma hiv-1-RNA op week 48 (op basis van het Snapshot-algoritme) voor DTG+RPV versus CAR -0,6 (95%-BI: -4,3; 3,0) voor SWORD-1 en 0,2 (95%-BI: -3,9; 4,2) voor SWORD-2 waren bij een vooraf ingestelde non-inferioriteitsmarge van -10%.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep

CAR = huidig antiretroviraal behandelingschema; DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirine;

INI = integraseremmer; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptaseremmers;

PI = proteaseremmer

Na 148 weken had 84% van de proefpersonen in de gepoolde SWORD-1- en SWORD-2-onderzoeken die vanaf het begin van het onderzoek dolutegravir plus rilpivirine hadden gekregen een HIV-1 RNA in plasma van <50 kopieën/ml op basis van het Snapshot-algoritme. Bij proefpersonen die in eerste instantie hun CAR bleven gebruiken en in week 52 overstapten op dolutegravir plus rilpivirine, had 90% na 148 weken een HIV-1 RNA in plasma van <50 kopieën/ml op basis van het Snapshot-algoritme. Dit was vergelijkbaar met het responspercentage (89%) dat werd gezien na 100 weken (vergelijkbare blootstellingsduur) bij proefpersonen die sinds het begin van het onderzoek dolutegravir plus rilpivirine kregen.

Effecten op botten

In een DEXA-subonderzoek nam de gemiddelde minerale botdichtheid (*bone mineral density*, BMD) toe van baseline tot week 48 bij proefpersonen die overstapten op dolutegravir plus rilpivirine (1,34% totale heup en 1,46% lumbale wervelkolom) in vergelijking met proefpersonen die doorgingen met een behandeling met een TDF bevattend antiretroviraal behandelingschema (0,05% totale heup en 0,15% lumbale wervelkolom). Een eventueel gunstig effect op het aantal fracturen werd niet onderzocht.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van dolutegravir en rilpivirine bij zwangerschap. Rilpivirine in combinatie met een achtergrondbehandeling werd geëvalueerd in een klinisch onderzoek met 19 vrouwen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap en postpartum. De gegevens over de farmacokinetiek tonen aan dat de totale blootstelling (AUC) aan rilpivirine als onderdeel van een antiretroviraal behandelingschema tijdens de zwangerschap ongeveer 30% lager was dan postpartum (6-12 weken). Van de 12 proefpersonen die het onderzoek voltooiden, vertoonden 10 proefpersonen virussuppressie aan het eind van het onderzoek; bij de andere 2 proefpersonen werd een verhoging in de viruslast postpartum waargenomen, bij 1 proefpersoon als gevolg van vermoede suboptimale therapietrouw. Bij geen van de 10 baby's die werden geboren uit de moeders die het onderzoek afmaakten en van wie de hiv-status beschikbaar was, vond transmissie plaats van moeder op kind. Er waren geen nieuwe bevindingen op het gebied van de veiligheid in vergelijking met het bekende veiligheidsprofiel van rilpivirine bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen.

In een beperkte hoeveelheid gegevens van kleine aantallen vrouwen, die eenmaal daags 50 mg dolutegravir kregen in combinatie met een achtergrondbehandeling, was in vergelijking met postpartum (6-12 weken) de totale blootstelling (AUC) aan dolutegravir 37% lager gedurende het tweede trimester van de zwangerschap en 29% lager gedurende het derde trimester van de zwangerschap. Van de 29 proefpersonen die de studie voltooiden, vertoonden 27 proefpersonen virussuppressie aan het eind van het onderzoek. Er werd geen transmissie van moeder naar kind vastgesteld. Hoewel van 24 baby's was bevestigd dat ze niet waren geïnfecteerd, was dit bij 5 baby's niet te bepalen omdat ze niet volledig waren getest, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Juluca voor de behandeling van een hiv-infectie bij een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Juluca is bio-equivalent aan een tablet dolutegravir van 50 mg en een tablet rilpivirine van 25 mg die samen met een maaltijd worden toegediend.

De farmacokinetiek van dolutegravir is bij gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen vergelijkbaar. De PK-variabiliteit van dolutegravir is laag tot matig. In fase I-onderzoeken bij gezonde proefpersonen varieerde de CVb% tussen proefpersonen onderling voor de AUC en de C_{max} van ~20 tot 40% en voor de C_t van 30 tot 65% tussen de onderzoeken. De PK-variabiliteit tussen proefpersonen onderling van dolutegravir was hoger bij proefpersonen met een hiv-infectie dan bij gezonde proefpersonen. De variabiliteit binnen individuele proefpersonen (CVw%) is lager dan de variabiliteit tussen proefpersonen.

De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine zijn onderzocht bij volwassen gezonde proefpersonen en bij ART-naïeve volwassen patiënten met een hiv-1-infectie. De systemische blootstelling aan rilpivirine was bij patiënten met een hiv-1-infectie over het algemeen lager dan bij gezonde proefpersonen.

Absorptie

Dolutegravir wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, met een mediane T_{max} van 2 tot 3 uur na dosistoediening voor de tabletvorm. Na orale toediening wordt de maximale plasmaconcentratie rilpivirine over het algemeen binnen 4-5 uur bereikt.

Juluca moet worden ingenomen met een maaltijd om optimale absorptie van rilpivirine te bewerkstelligen (zie rubriek 4.2). Wanneer Juluca met een maaltijd werd ingenomen, was de absorptie van zowel dolutegravir als rilpivirine verhoogd. Maaltijden met een matig en hoog vetgehalte verhoogden de $AUC(0-\infty)$ van dolutegravir met ongeveer 87% en de C_{max} met ongeveer 75%. De $AUC(0-\infty)$ van rilpivirine werd verhoogd met 57% en 72% en de C_{max} met 89% en 117% bij maaltijden met een respectievelijk matig en hoog vetgehalte, in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Het innemen van Juluca onder nuchtere omstandigheden of met alleen een eiwitrijke drinkvoeding kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutische effect van Juluca zou kunnen verminderen.

De absolute biologische beschikbaarheid van dolutegravir of rilpivirine is niet vastgesteld.

Distributie

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens bindt dolutegravir zich in hoge mate (>99%) aan humane plasma-eiwitten. Het schijnbare distributievolume is 17 l tot 20 l bij met hiv geïnfecteerde patiënten, op basis van een farmacokinetische populatieanalyse. De binding van dolutegravir aan plasma-eiwitten is onafhankelijk van de concentratie dolutegravir. De concentratieratio's van geneesmiddelgerelateerde totale bloed- en plasmaradioactiviteit lag gemiddeld tussen 0,441 en 0,535; dit duidt op de minimale associatie van radioactiviteit met bloedbestanddelen. De ongebonden fractie dolutegravir in plasma is verhoogd bij lage serumalbuminespiegels (<35 g/l) zoals is gezien bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis.

Dolutegravir is aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor). Bij 13 niet eerder behandelde proefpersonen met een stabiel behandelregime van dolutegravir plus abacavir/lamivudine, was de dolutegravirconcentratie in de liquor gemiddeld 18 ng/ml (vergelijkbaar met de ongebonden plasmaconcentratie en hoger dan de IC_{50}).

Dolutegravir is aanwezig in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingskanalen. De AUC in cervicovaginaal vocht, cervicaal weefsel en vaginaal weefsel was 6-10% van die in het overeenkomende plasma bij steady state. De AUC in het sperma was 7% en de AUC in het rectale weefsel 17% van die in het overeenkomende plasma bij steady state.

Rilpivirine bindt *in vitro* voor ongeveer 99,7% aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine. De distributie van rilpivirine in compartimenten buiten het plasma (bijv. secretie in liquor, voortplantingskanalen) is bij de mens niet onderzocht.

Biotransformatie

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd door middel van glucuronidering via UGT1A1 met een kleine CYP3A-component. Dolutegravir is de belangrijkste circulerende stof in het plasma; de renale eliminatie van de onveranderde werkzame stof is laag (< 1% van de dosis). Drieënvijftig procent van de totale orale dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Het is onbekend of dit geheel of gedeeltelijk toe te schrijven is aan niet-geabsorbeerde werkzame stof of uitscheiding via de gal van het glucuronidaatconjugaat, dat verder kan worden afgebroken om in het darmlumen de oorspronkelijke verbinding te vormen. Tweeëndertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk in de vorm van onder meer glucuronide van dolutegravir (18,9% van de totale dosis), een N-dealkyleringmetaboliet (3,6% van de totale dosis) en een metaboliet die wordt gevormd door oxidatie van het benzyl-koolstof (3,0% van de totale dosis).

In-vitro-experimenten wijzen erop dat rilpivirine hoofdzakelijk een oxidatieve metabolisering ondergaat door het CYP3A-systeem.

Geneesmiddelinteracties

Dolutegravir toonde *in vitro* geen directe of een zwakke remming ($IC_{50} > 50 \mu M$) aan van de enzymen cytochroom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)1A1 of UGT2B7 of de transporteiwitten P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 of MRP4. Dolutegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van belangrijke enzymen of transporteiwitten zijn (zie rubriek 4.5).

Dolutegravir was *in vitro* geen substraat van menselijk OATP1B1, OATP1B3 of OCT1.

Eliminatie

Dolutegravir heeft een terminale halfwaardetijd van ~14 uur. De schijnbare orale klaring (CL/F) is ongeveer 1 l/uur bij met hiv geïnfecteerde patiënten op basis van een farmacokinetische populatieanalyse.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van rilpivirine is ongeveer 45 uur. Na een eenmalige orale toediening van ¹⁴C-rilpivirine kon gemiddeld 85% van de radioactiviteit in de feces worden teruggevonden en 6,1% in de urine. In de feces was onveranderd rilpivirine verantwoordelijk voor gemiddeld 25% van de toegediende dosis. In de urine werden slechts sporen van onveranderd rilpivirine (< 1% van de dosis) aangetoond.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Kinderen

Noch Juluca noch de combinatie van dolutegravir en rilpivirine als afzonderlijke eenheden zijn onderzocht bij pediatrische patiënten. Er kunnen geen doseringsadviezen voor pediatrische patiënten worden gegeven omdat er onvoldoende gegevens zijn (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van dolutegravir bij 10 met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (12 tot <18 jaar en met een gewicht ≥ 40 kg), die eerder een antiretrovirale behandeling hadden gekregen, toonde aan dat een orale dosering van dolutegravir 50 mg eenmaal daags leidde tot een dolutegravirblootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling die werd waargenomen bij volwassenen die oraal dolutegravir 50 mg eenmaal daags kregen. De farmacokinetiek werd geëvalueerd bij 11 kinderen tussen 6 en 12 jaar oud; dit toonde aan dat eenmaal daags 25 mg bij patiënten die ten minste 20 kg wegen en eenmaal daags 35 mg bij patiënten die ten minste 30 kg wegen, resulteerde in een dolutegravirblootstelling die vergelijkbaar is met die bij volwassenen.

De farmacokinetiek van rilpivirine bij 36 ART-naïeve adolescentie proefpersonen (12 tot < 18 jaar) met een hiv-1-infectie die rilpivirine 25 mg eenmaal daags ontvingen was vergelijkbaar met die bij ART-naïeve volwassenen met een hiv-1-infectie die rilpivirine 25 mg eenmaal daags ontvingen. In studie C213 was er bij pediatrie proefpersonen (33 tot 93 kg) geen invloed van het lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van rilpivirine, net zoals was waargenomen bij volwassenen.

Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen toonde aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de dolutegravir- of rilpivirineblootstelling. Farmacokinetische gegevens bij proefpersonen >65 jaar zijn zeer beperkt.

Nierfunctiestoornis

De renale klaring van de onveranderde werkzame stof is een minder belangrijke eliminatieroute voor dolutegravir. Een onderzoek naar de farmacokinetiek van dolutegravir werd uitgevoerd bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CL_{cr} <30 ml/min) en deze matchte met gezonde controlepersonen. De blootstelling aan dolutegravir werd met ongeveer 40% verlaagd bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. Het mechanisme voor de verlaging is niet bekend. De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine zijn niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

De renale eliminatie van rilpivirine is verwaarloosbaar. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen is voorzichtigheid bij het gebruik van Juluca geboden, aangezien de plasmaconcentraties rilpivirine verhoogd kunnen zijn door verandering van de absorptie, distributie en/of metabolisme van het geneesmiddel, secundair aan de nierdisfunctie. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen mag de combinatie van Juluca met een sterke CYP3A-remmer alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Juluca is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd worden. Aangezien dolutegravir en rilpivirine zich in hoge mate binden aan plasma-eiwitten, is het onwaarschijnlijk dat zij door hemodialyse of peritoneale dialyse significant geëlimineerd zullen worden (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Dolutegravir en rilpivirine worden beide primair gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. Een enkelvoudige dosis van 50 mg dolutegravir werd toegediend aan 8 proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad B) en aan 8 gematchte gezonde volwassen controlepersonen. Hoewel de totale plasmaconcentratie dolutegravir gelijk was, werd in vergelijking met gezonde controlepersonen een 1,5 tot 2 keer hogere blootstelling aan ongebonden dolutegravir waargenomen bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis.

In een onderzoek naar rilpivirine werden 8 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad A) vergeleken met 8 gematchte controlepersonen, en werden 8 patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad B) vergeleken met 8 gematchte controlepersonen. De blootstelling aan rilpivirine bij herhaalde inname was bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis 47% hoger en bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis 5% hoger. Het kan echter niet worden uitgesloten dat blootstelling aan het farmacologisch actieve, ongebonden rilpivirine bij een matig ernstige leverfunctiestoornis significant verhoogd is.

Er wordt geen dosisaanpassing nodig geacht bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad A of B). Voorzichtigheid bij het gebruik van Juluca is geboden bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad C) op de farmacokinetiek van dolutegravir of rilpivirine is niet onderzocht. Daarom wordt Juluca niet aanbevolen bij deze patiënten.

Geslacht

Uit farmacokinetische populatieanalyses van onderzoeken met de afzonderlijke bestanddelen bleek dat geslacht geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van dolutegravir of rilpivirine.

Ras

Er zijn geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen van dolutegravir of rilpivirine vanwege ras vastgesteld.

Co-infectie met hepatitis B of C

Uit farmacokinetische populatieanalyse bleek dat een co-infectie met het hepatitis C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan dolutegravir of rilpivirine. Proefpersonen met een co-infectie met hepatitis B of een hepatitis C-infectie die een anti-HCV-behandeling nodig hadden, werden uitgesloten van onderzoeken met de duale combinatie van dolutegravir en rilpivirine.

Zwangerschap en postpartum

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van de combinatie van dolutegravir en rilpivirine bij zwangerschap. In een beperkte hoeveelheid gegevens uit het IMPAACT P1026-onderzoek bij kleine aantallen vrouwen die dolutegravir 50 mg eenmaal daags gebruikten tijdens het 2e zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden van de C_{max} , AUC_{24uur} en C_{min} voor totaal-dolutegravir respectievelijk 26%, 37% en 51% lager dan postpartum; tijdens het 3e zwangerschapstrimester waren de waarden van de C_{max} , AUC_{24uur} en C_{min} respectievelijk 25%, 29% en 34% lager dan postpartum (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.6).

Bij vrouwen die rilpivirine 25 mg eenmaal daags gebruikten tijdens het 2e zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden van de C_{max} , AUC_{24uur} en C_{min} voor totaal-rilpivirine respectievelijk 21%, 29% en 35% lager dan postpartum; tijdens het 3e zwangerschapstrimester waren de waarden van de C_{max} , AUC_{24uur} en C_{min} respectievelijk 20%, 31% en 42% lager dan postpartum (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.6).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

Dolutegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*-tests in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren. Dolutegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten.

De resultaten van rilpivirine waren negatief in afwezigheid en aanwezigheid van een metabool activatiesysteem in de *in vitro* Ames reverse mutation assay en in de *in vitro* clastogenicity mouse lymphoma assay. Rilpivirine induceerde geen chromosoombeschadiging in de *in-vivo*-micronucleustest bij muizen. Carcinogeniciteitsonderzoeken met rilpivirine bij muizen en ratten toonden een tumorigeen potentieel dat specifiek was voor deze soorten, maar die als niet-relevant voor mensen worden beschouwd.

Reproductietoxicologische onderzoeken

Dolutegravir had geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten in doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag, de hoogste geteste dosis (33 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC).

Bij onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij dieren werd aangetoond dat dolutegravir de placenta passeert.

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere ratten bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 17 van de zwangerschap veroorzaakte geen maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit (38 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC).

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere konijnen bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 18 van de zwangerschap veroorzaakte geen ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit (0,56 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC). Bij konijnen werd maternale toxiciteit (verminderde voedselconsumptie, weinig/geen feces/urine, onderdrukte toename van het lichaamsgewicht) waargenomen bij 1.000 mg/kg (0,56 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC).

Dieronderzoeken met rilpivirine hebben geen bewijs laten zien van relevante embryonale of foetale toxiciteit of van een effect op de reproductieve functie. Er was geen teratogeen effect van rilpivirine bij ratten en konijnen. De blootstellingen bij de *No Observed Adverse Effects Levels* (NOAEL's) voor embryo's en foetussen waren bij ratten en konijnen respectievelijk 15 en 70 keer hoger dan de blootstelling bij de mens in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses dolutegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (maximaal 26 weken) en apen (maximaal 38 weken). Het primaire effect van dolutegravir bij ratten en apen was gastro-intestinale intolerantie of irritatie bij doses die systemische blootstellingen veroorzaakten van respectievelijk ongeveer 30 en 1,2 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC. Omdat gastro-intestinale intolerantie wordt beschouwd als een gevolg van plaatselijke toediening van de werkzame stof, zijn mg/kg of mg/m²-maten geschikte determinanten om de veiligheid voor deze toxiciteit te beschrijven. Gastro-intestinale intolerantie bij apen trad op bij 30 keer de mg/kg-equivalente dosis voor mensen (gebaseerd op een persoon van 50 kg) en 11 keer de mg/m²-equivalente dosis voor mensen voor een klinische dosis van 50 mg.

Bij knaagdieren werd levertoxiciteit geassocieerd met leverenzyminductie waargenomen na toediening van rilpivirine. Bij honden werden cholestase-achtige effecten gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon (K29/32)
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumstearylformaat
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Povidon (K30)
Polysorbaat 20
Gesilicificeerde microkristallijne cellulose

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol - gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Het droogmiddel niet verwijderen.

Voor dit geneesmiddel zijn er wat betreft de temperatuur geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte flessen van HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met voor kinderen moeilijk te openen doppen van polypropyleen met een inductieverzegeling met een bekleding van polyethyleen. Elke verpakking bestaat uit een fles die 30 filmomhulde tabletten en een droogmiddel bevat.

Multiverpakkingen bevatten 90 (3 verpakkingen met elk 30) filmomhulde tabletten. Elke verpakking van 30 filmomhulde tabletten bevat een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (ALLEEN INDIVIDUELE VERPAKKINGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Juluca 50 mg/25 mg filmomhulde tabletten
dolutegravir/rilpivirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrיום overeenkomend met 50 mg dolutegravir en rilpivirinehydrochloride overeenkomend met 25 mg rilpivirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Het droogmiddel niet verwijderen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1282/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

juluca

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN – MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Juluca 50 mg/25 mg filmomhulde tabletten
dolutegravir/rilpivirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrיום overeenkomend met 50 mg dolutegravir en rilpivirinehydrochloride overeenkomend met 25 mg rilpivirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen met elk 30) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Het droogmiddel niet verwijderen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1282/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

juluca

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX – ONDERDEEL VAN MULTIVERPAKKING)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Juluca 50 mg/25 mg filmomhulde tabletten
dolutegravir/rilpivirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en rilpivirinehydrochloride overeenkomend met 25 mg rilpivirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Het droogmiddel niet verwijderen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1282/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

juluca

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Juluca 50 mg/25 mg filmomhulde tabletten
dolutegravir/rilpivirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrיום overeenkomend met 50 mg dolutegravir en rilpivirinehydrochloride overeenkomend met 25 mg rilpivirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Het droogmiddel niet verwijderen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ViiV Healthcare BV

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Juluca 50 mg/25 mg filmomhulde tabletten dolutegravir/rilpivirine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Juluca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Juluca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Juluca is een geneesmiddel dat twee werkzame stoffen bevat en dat wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie): dolutegravir en rilpivirine. Dolutegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die *integraseremmers (INI's)* wordt genoemd en rilpivirine hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die *niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)* wordt genoemd.

Juluca wordt gebruikt voor de behandeling van hiv bij volwassenen van 18 jaar en ouder die andere antiretrovirale geneesmiddelen gebruiken en bij wie de hiv-1-infectie gedurende ten minste 6 maanden onder controle is. Juluca kan mogelijk uw huidige antiretrovirale geneesmiddelen vervangen.

Juluca houdt de hoeveelheid hiv-virus in uw lichaam op een laag niveau. Dit helpt bij het op peil houden van het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn omdat ze uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor dolutegravir of rilpivirine of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik Juluca niet als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen namelijk de manier waarop Juluca werkt beïnvloeden:

- fampridine (ook wel dalfampridine genoemd; gebruikt bij multiple sclerose)
- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en ter voorkoming van epileptische aanvallen)
- rifampicine, rifapentine (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (geneesmiddelen ter voorkoming en behandeling van maagzweren, zuurbranden of zure-refluxziekte)
- dexamethason (een corticosteroïd gebruikt voor vele aandoeningen zoals ontstekingen en allergische reacties) ingenomen via de mond of geïnjecteerd, behalve als het om een eenmalige toediening gaat
- producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (een kruidenmiddel gebruikt tegen depressie)

Als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, vraag dan uw arts naar alternatieven.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Allergische reacties

Juluca bevat dolutegravir. Dolutegravir kan een ernstige allergische reactie veroorzaken die ook wel een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd. U moet de belangrijke verschijnselen en symptomen kennen waar u op moet letten wanneer u Juluca gebruikt.

→ **Lees de informatie 'Allergische reacties' in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

Leverproblemen, waaronder hepatitis B en/of hepatitis C

Laat het uw arts weten als u **leverproblemen** heeft of al eerder heeft gehad waaronder hepatitis B en/of C. Uw arts zal mogelijk nagaan hoe ernstig uw leveraandoening is voordat beslist wordt of u Juluca mag gebruiken.

Let op belangrijke symptomen

Bij sommige mensen die geneesmiddelen gebruiken voor hun hiv-infectie ontstaan andere aandoeningen, die ernstig kunnen zijn. Deze zijn onder andere:

- symptomen van infecties en ontstekingen
- gewrichtspijn, stijfheid en botproblemen

Het is belangrijk dat u weet wat de belangrijke verschijnselen en symptomen zijn waar u op moet letten wanneer u Juluca gebruikt.

→ **Lees de informatie 'Andere mogelijke bijwerkingen' in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik door kinderen of jongeren tot 18 jaar, omdat het niet onderzocht is bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Juluca nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Juluca mag niet worden gebruikt met bepaalde andere geneesmiddelen (zie *Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?* eerder in rubriek 2).

Een aantal geneesmiddelen kan de werking van Juluca beïnvloeden of de kans dat u bijwerkingen krijgt groter maken. Juluca kan ook de manier waarop andere geneesmiddelen werken beïnvloeden.

Vertel het uw arts als u een van de geneesmiddelen uit *de onderstaande lijst* gebruikt:

- metformine, voor de behandeling van **diabetes**
- geneesmiddelen die mogelijk een levensbedreigende onregelmatige hartslag (*torsade de pointes*) veroorzaken. Aangezien een aantal verschillende geneesmiddelen deze aandoening kan veroorzaken, moet u contact opnemen met uw arts of apotheker als u twijfelt

- geneesmiddelen die **antacida** worden genoemd, voor de behandeling van een **stoornis van de spijsvertering en zuurbranden**. **Neem geen antacidum in** tijdens de 6 uur voordat u Juluca inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u Juluca heeft ingenomen (zie ook rubriek 3, *Hoe gebruikt u dit middel?*)
- **calciumsupplementen, ijzersupplementen en multivitaminen** moeten op hetzelfde tijdstip als Juluca bij een maaltijd worden ingenomen. Als u deze supplementen niet op hetzelfde tijdstip als Juluca kunt innemen, **neem dan geen calciumsupplement, ijzersupplement of multivitaminen in** tijdens de 6 uur voordat u Juluca inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u Juluca heeft ingenomen (zie ook rubriek 3, *Hoe gebruikt u dit middel?*)
- geneesmiddelen die **H₂-receptorantagonisten** worden genoemd (bijvoorbeeld cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) voor de behandeling van **maagzweren** of **darmzweren** of om **zuurbranden door zure reflux te verlichten**. **Neem deze geneesmiddelen niet in** tijdens de 12 uur voordat u Juluca inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u Juluca heeft ingenomen (zie ook rubriek 3, *Hoe gebruikt u dit middel?*)
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van een **hiv-infectie**
- rifabutine, voor de behandeling van tuberculose (tbc) en andere **bacteriële infecties**. Als u rifabutine gebruikt, moet uw arts u misschien een extra dosis rilpivirine geven voor de behandeling van uw hiv-infectie (zie rubriek 3, *Hoe gebruikt u dit middel?*)
- artemether/lumefantrine, gebruikt om te voorkomen dat u **malaria** krijgt
- claritromycine en erytromycine, voor de behandeling van **bacteriële infecties**
- methadon, gebruikt voor de behandeling van afhankelijkheid door opioïden
- dabigatranetexilaat, gebruikt om **bloedstolsels** te behandelen of te voorkomen

→ **Vertel het uw arts of apotheker** als u een van deze geneesmiddelen gebruikt. Het is mogelijk dat uw arts besluit dat u extra controles moet ondergaan.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

→ **Het gebruik van Juluca wordt niet aanbevolen. Neem contact op met uw arts** voor advies.

Gebruik van Juluca op het moment dat u zwanger wordt of tijdens de eerste zes weken van de zwangerschap kan ook leiden tot een verhoogd risico op een geboortefwijking, zoals spina bifida (open rug of afwijking in de neurale buis).

Als u zwanger kunt worden terwijl u Juluca gebruikt:

→ **Neem dan contact op met uw arts** en bespreek of er anticonceptie nodig is, zoals een condoom of de pil.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger wordt of zwanger wilt worden. Uw arts zal dan nagaan wat voor u de beste behandeling is. Stop niet met het gebruik van Juluca zonder overleg met uw arts, aangezien dit schadelijk kan zijn voor u en uw ongeboren kind.

Borstvoeding

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding**. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de werkzame stof dolutegravir kan ook in de moedermelk terecht komen. Het is niet bekend of de andere werkzame stof, rilpivirine, in de moedermelk terecht kan komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag**.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Door Juluca kunt u zich duizelig, vermoeid of suf voelen en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder gaat opletten.

→ Rijd niet en bedien geen machines, behalve als u zeker weet dat u geen last van deze bijwerkingen heeft.

Juluca bevat lactose

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, bespreek dat dan met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosis Juluca is **één tablet eenmaal daags**. Juluca **moet bij een maaltijd worden ingenomen**. Een maaltijd is belangrijk om de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel in uw lichaam te krijgen. Eiwitrijke drinkvoeding alleen is niet voldoende om een maaltijd te vervangen.
- Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door, om er zeker van te kunnen zijn dat u de volledige dosis inneemt.

Rifabutine

Rifabutine, een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties, kan ervoor zorgen dat de hoeveelheid Juluca in uw lichaam lager wordt en het middel minder werkzaam wordt.

Als u rifabutine inneemt, moet uw arts u misschien een extra dosis rilpivirine geven. Neem de tablet rilpivirine in op hetzelfde tijdstip als Juluca.

→ Neem contact op met uw arts voor meer advies over het gebruik van rifabutine met Juluca.

Maagzuurremmers (antacida)

Maagzuurremmers (antacida), voor de behandeling van een spijsverteringsstoornis en zuurbranden, kunnen ervoor zorgen dat Juluca niet meer in uw lichaam wordt opgenomen en minder werkzaam wordt.

Neem geen antacidum in tijdens de 6 uur voordat u Juluca inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u Juluca heeft ingenomen.

→ Neem contact op met uw arts voor meer advies over het gebruik van zuurverlagende geneesmiddelen met Juluca.

Calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen

Calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen kunnen ervoor zorgen dat Juluca niet meer in uw lichaam wordt opgenomen en minder werkzaam wordt.

Calciumsupplementen, ijzersupplementen en multivitaminen moeten op hetzelfde tijdstip als Juluca worden ingenomen. Juluca moet bij een maaltijd worden ingenomen. Als u deze supplementen niet op hetzelfde tijdstip als Juluca kunt innemen, neem dan geen calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen in tijdens de 6 uur voordat u Juluca inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u Juluca heeft ingenomen.

→ Neem contact op met uw arts voor meer advies over het gebruik van calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen met Juluca.

H₂-receptorantagonisten (bijvoorbeeld cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine)

H₂-receptorantagonisten kunnen ervoor zorgen dat Juluca niet meer in uw lichaam wordt opgenomen en minder werkzaam wordt.

Neem deze geneesmiddelen niet in tijdens de 12 uur voordat u Juluca inneemt of gedurende ten minste 4 uur nadat u Juluca heeft ingenomen.

→ Neem contact op met uw arts voor meer advies over het gebruik van deze geneesmiddelen met Juluca.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel tabletten Juluca heeft gebruikt, **neem dan direct contact op met uw arts of apotheker**. Laat, indien mogelijk, de verpakking van Juluca zien.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u dit opmerkt binnen 12 uur na het tijdstip dat u gewoonlijk Juluca inneemt, moet u de tablet zo snel mogelijk innemen. De Juluca-tablet moet bij een maaltijd worden ingenomen. Neem dan de volgende dosis

op het gebruikelijke tijdstip in. Als u na meer dan 12 uur opmerkt dat u een dosis bent vergeten, sla die dosis dan over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

→ **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen.

Als u binnen 4 uur na inname van Juluca heeft overgegeven, neem dan een andere tablet bij een maaltijd. Als u later dan 4 uur na inname van Juluca heeft overgegeven, hoeft u geen andere tablet in te nemen tot het tijdstip van uw volgende dosis.

Stop niet met het gebruik van Juluca zonder advies van uw arts

Gebruik Juluca zolang uw arts u dit aanraadt. Stop niet met het gebruik tenzij uw arts u dit vertelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. **Het is daarom heel belangrijk dat u contact met uw arts opneemt als u veranderingen in uw gezondheid heeft.**

Allergische reacties

Juluca bevat dolutegravir. Dolutegravir kan een ernstige allergische reactie veroorzaken die ook wel een *overgevoeligheidsreactie* wordt genoemd. Dit is een reactie die soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen) optreedt bij personen die dolutegravir gebruiken. **Ga onmiddellijk naar een arts** als u een van de volgende symptomen krijgt:

- huiduitslag
- een hoge temperatuur (*koorts*)
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- pijnlijke spieren of gewrichten

→ **Uw arts zal mogelijk besluiten tests uit te voeren** op uw lever, nieren of bloed en u eventueel vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van Juluca.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen**:

- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- misselijkheid (*nausea*)
- moeilijk in slaap vallen (*insomnia*)

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die uit bloedtests kunnen blijken, zijn:

- verhoging van het niveau van enzymen die door de lever worden gevormd (*aminotransferasen*)
- verhoging van het cholesterolgehalte
- verhoging van pancreasamylase (een spijsverteringsenzym)

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen**:

- verminderde eetlust
- huiduitslag (*rash*)
- jeuk (*pruritus*)
- overgeven (*braken*)
- maagpijn (*buikpijn*) of ongemakkelijk gevoel in de maagstreek (*abdominaal ongemak*)
- gewichtstoename
- winderigheid (*flatulentie*)

- sufheid
- slaapstoornissen
- abnormale dromen
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- depressie (gevoelens van diepe somberheid en niets waard te zijn)
- zwaarmoedige stemming
- angst
- droge mond

Vaak voorkomende bijwerkingen die uit bloedtests kunnen blijken, zijn:

- verhoging van het niveau van enzymen die in de spieren worden geproduceerd (*creatinefosfokinase*)
- verlaging van het aantal bloedplaatjes, die betrokken zijn bij de bloedstolling
- lage aantallen witte bloedcellen
- verlaging van hemoglobine
- verhoging van triglyceriden (een soort vet)
- verhoging van lipase (een enzym dat betrokken is bij de afbraak van vet)
- verhoging van bilirubine (een test van de leverfunctie) in uw bloed

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100 personen**:

- allergische reactie (*overgevoeligheidsreactie*) (zie *Allergische reacties* hierboven in deze rubriek)
- ontsteking van de lever (*hepatitis*)
- zelfmoordgedachten en zelfmoordneigingen (in het bijzonder bij patiënten die eerder een depressie of problemen met de geestelijke gezondheid hebben gehad)
- paniekaanval
- gewrichtspijn
- spierpijn

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 personen**:

- leverfalen (verschijnselen zijn onder andere een gele verkleuring van de huid en het oogwit of een ongebruikelijk donkere urine)
- zelfmoord (in het bijzonder bij patiënten die eerder een depressie of problemen met de geestelijke gezondheid hebben gehad)

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u problemen met de geestelijke gezondheid krijgt (zie ook andere problemen met de geestelijke gezondheid hierboven).

Niet bekend

De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald:

- verschijnselen of symptomen van ontsteking of infectie, bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, zweten (*immuunreactiveringssyndroom*)

Andere mogelijke bijwerkingen

Mensen die een combinatietherapie voor hiv gebruiken, kunnen andere bijwerkingen krijgen.

Symptomen van infecties en ontstekingen

Mensen met een gevorderde hiv-infectie (aids) hebben een zwak afweersysteem en hebben een grotere kans om ernstige infecties te ontwikkelen (*opportunistische infecties*). Er kunnen zich symptomen van een infectie ontwikkelen, die veroorzaakt worden door oude, verborgen infecties die weer opvlammen wanneer het lichaam ze bestrijdt. Symptomen zijn, onder andere, meestal **koorts**, plus sommige van de volgende verschijnselen:

- hoofdpijn
- maagpijn

- moeite met ademen

In zeldzame gevallen kan met het sterker worden van het afweersysteem ook het gezonde lichaamsweefsel worden aangevallen (*auto-immuunziekten*). De symptomen van auto-immuunziekten kunnen zich ontwikkelen vele maanden nadat u bent begonnen met het gebruik van het geneesmiddel voor de behandeling van uw hiv-infectie. Symptomen zijn onder andere;

- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag) of beven
- hyperactiviteit (buitensporige rusteloosheid en beweging)
- zwakte die in de handen en voeten begint en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam

Als u symptomen van een infectie krijgt of als u een van de hierboven beschreven symptomen opmerkt:

→ **Vertel het uw arts onmiddellijk.** Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Gewrichtspijn, stijfheid en botproblemen

Sommige mensen die een combinatietherapie voor hiv gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* wordt genoemd. Bij deze aandoening sterven gedeelten van het botweefsel af vanwege een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Mensen hebben meer kans deze aandoening te krijgen:

- als ze langdurig een combinatietherapie hebben gebruikt
- als ze ook ontstekingsremmende geneesmiddelen gebruiken die corticosteroïden worden genoemd
- als ze alcohol drinken
- als hun afweersysteem heel zwak is
- als ze overgewicht hebben

Verschijselen van osteonecrose zijn onder andere:

- stijfheid in de gewrichten
- pijn in de gewrichten (met name in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u een van deze symptomen opmerkt:

→ **Vertel het uw arts.**

Effecten op uw gewicht, vetten in uw bloed en bloedsuiker

Tijdens de hiv-behandeling kan uw gewicht toenemen en kunnen de gehalten aan vetten (serumlipiden) en suiker (bloedglucose) in uw bloed toenemen. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door het herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl en soms door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).* Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de omdoos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden. Het droogmiddel niet verwijderen.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn dolutegravir en rilpivirine. Elke tablet bevat dolutegravir natrium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en rilpivirinehydrochloride overeenkomend met 25 mg rilpivirine.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, povidon (K29/32), natriumzetmeelglycolaat, natriumstearylumaraat, lactosemonohydraat, natriumcroscarmellose, povidon (K30), polysorbaat 20, gesilicificeerde microkristallijne cellulose, polyvinylalcohol - gedeeltelijk gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), macrogol, talk, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

Hoe ziet Juluca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Juluca filmomhulde tabletten zijn roze, ovale, biconvexe tabletten met op één zijde de inscriptie 'SV J3T'.

De filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen die zijn afgesloten met voor kinderen moeilijk te openen doppen.

Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten en een droogmiddel om het vochtgehalte te verminderen. Houd, wanneer de fles eenmaal is aangebroken, het droogmiddel in de fles; verwijder het niet.

Multiverpakkingen met 90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30 filmomhulde tabletten) zijn ook beschikbaar.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in uw land verkrijgbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>