SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Juluca 50 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrium 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 behandelschema 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

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

Dosering

De aanbevolen dosis Juluca is één tablet eenmaal daags. De tablet 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 de vergeten dosis 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 dolutegravir/rilpivirine heeft overgegeven, moet een nieuwe dolutegravir/rilpivirine-tablet worden ingenomen bij een maaltijd. Als een patiënt later dan 4 uur na inname van dolutegravir/rilpivirine heeft overgegeven, hoeft de patiënt geen extra dosis dolutegravir/rilpivirine 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 nierfalen is voorzichtigheid bij het gebruik van dolutegravir/rilpivirine geboden, aangezien de plasmaconcentraties rilpivirine verhoogd kunnen zijn secundair aan de nierdisfunctie (zie rubriek 4.5 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die worden gedialyseerd, hoewel hemodialyse of peritoneale dialyse naar verwachting geen invloed zullen hebben op dolutegravir- of rilpivirineblootstelling (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 dolutegravir/rilpivirine bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad C); daarom wordt dolutegravir/rilpivirine 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.

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 orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties. Dolutegravir/rilpivirine 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 dolutegravir/rilpivirine na het begin van overgevoeligheid kan 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 supratherapeutische 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 dolutegravir/rilpivirine 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 dolutegravir/rilpivirine 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

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

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).

H_2-receptorantagonisten
Dolutegravir/rilpivirine mag niet gelijktijdig met H_2-receptorantagonisten worden toegediend. Het wordt aanbevolen deze geneesmiddelen 12 uur voor of 4 uur na dolutegravir/rilpivirine toe te dienen (zie rubriek 4.5).

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

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

Metformine
Metformineconcentraties werden door dolutegravir verhoogd. Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine 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 dolutegravir/rilpivirine 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.

Immuunreconstitutiesyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immuundeficiëntie 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 ontstekingssymptomen 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 immuunreconstitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabeler 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, lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Juluca is bedoeld voor gebruik als een volledig behandelschema 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 dolutegravir/rilpivirine 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 dolutegravir/rilpivirine met geneesmiddelen die CYP3A induceren, kan leiden tot verlaging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen het therapeutische effect van dolutegravir/rilpivirine zou kunnen verlagen (zie tabel 1). Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan leiden tot verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine (zie tabel 1). Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen mag de combinatie van dolutegravir/rilpivirine met een sterke CYP3A-remmer alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico’s (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutisch effect van dolutegravir/rilpivirine 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* (IC_{50} 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 IC_{50} 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_T".).

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_T ↓ 8% tenofovir ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
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% daclatasvir ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
daclatasvir/ rilpivirine	rilpivirine ↔	

simeprevir/ dolutegravir simeprevir/ rilpivirine	dolutegravir ↔ rilpivirine ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25% C_{max} ↔ simeprevir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10%	Er is geen dosisaanpassing vereist.
sofosbuvir/ dolutegravir[1] sofosbuvir/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21% sofosbuvirmetaboliet GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ledipasvir/sofosbuvir/dolutegravir[1] ledipasvir/sofosbuvir/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) 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%	Er is geen dosisaanpassing vereist.
sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir[1] sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ sofosbuvirmetaboliet GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ velpatasvir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ribavirine/ dolutegravir ribavirine/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Andere werkzame middelen		
Antiaritmica		

digoxine/dolutegravir digoxine/rilpivirine[1]	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↔ digoxine AUC ↔ C_{min} n.v.t. C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Anticonvulsiva		
carbamazepine/ dolutegravir[1] carbamazepine/ rilpivirine	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_{τ} ↓ 73% rilpivirine↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	Door metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van dolutegravir/rilpivirine significant afnemen, wat leidt tot verlies van het therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met deze metabole inductoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
oxcarbazepine fenytoïne fenobarbital/ dolutegravir oxcarbazepine fenytoïne fenobarbital/ rilpivirine	dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname wordt verwacht vanwege enzyminductie van UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht) rilpivirine ↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	Door metabole inductoren kunnen de plasmaconcentraties van dolutegravir/rilpivirine significant afnemen, wat leidt tot verlies van het therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met deze metabole inductoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Azol-antimycotica		
ketoconazol/ dolutegravir ketoconazol/ rilpivirine[1,2]	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
fluconazol itraconazol isavuconazol posaconazol voriconazol/ dolutegravir fluconazol itraconazol isavuconazol posaconazol voriconazol/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↑ (niet onderzocht, kan een verhoging van de plasmaconcentraties rilpivirine veroorzaken) (remming van CYP3A-enzymen)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Kruidenproducten		

sint-janskruid/ dolutegravir sint-janskruid/ rilpivirine	dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname verwacht vanwege enzyminductie van UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht) rilpivirine ↓ (niet onderzocht, significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	Gelijktijdige toediening kan significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van dolutegravir/rilpivirine. Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met sint-janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Kaliumkanaalblokkers		
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 dolutegravir/rilpivirine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Protonpompremmers		
omeprazol lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol/ dolutegravir omeprazol/ rilpivirine[1,2] lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) 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% 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)	Gelijktijdige toediening kan de plasmaconcentratie van rilpivirine significant verlagen. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van dolutegravir/rilpivirine. Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met protonpompremmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
H_2-receptorantagonisten		

famotidine cimetidine nizatidine ranitidine/ dolutegravir	dolutegravir ↔ (niet onderzocht)	Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van dolutegravir/rilpivirine en H_2-receptorantagonisten. Alleen H_2-receptor-antagonisten die eenmaal daags kunnen worden toegediend, mogen gebruikt worden. H_2-receptorantagonisten moeten in tijd goed gescheiden van de toediening van dolutegravir/rilpivirine worden ingenomen (ten minste 4 uur erna of 12 uur ervoor).
famotidine/ rilpivirine[1,2] 40 mg eenmalige dosis ingenomen 12 uur voor rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 9% C_{min} n.v.t. C_{max} ↔	
famotidine/ rilpivirine[1,2] 40 mg eenmalige dosis ingenomen 2 uur voor rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 76% C_{min} n.v.t. C_{max} ↓ 85% (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)	
famotidine/ rilpivirine[1,2] 40 mg eenmalige dosis ingenomen 4 uur na rilpivirine	rilpivirine AUC ↑ 13% C_{min} n.v.t. C_{max} ↑ 21%	
cimetidine nizatidine ranitidine/ rilpivirine	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)	
Antacida en supplementen		
antacida (bijv. aluminium-/ magnesiumhydroxide en/of calciumcarbonaat)/ dolutegravir[1]	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C_{24} ↓ 74% (complexe binding aan polyvalente ionen)	Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van dolutegravir/rilpivirine en antacida. Antacida moeten in tijd goed gescheiden van de toediening van dolutegravir/rilpivirine worden ingenomen (ten minste 6 uur ervoor of 4 uur erna).
antacida (bijv. aluminium-/ magnesiumhydroxide en/of calciumcarbonaat)/ 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)	
calciumsupplementen/dolutegravir[1]	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (complexe binding aan polyvalente ionen)	Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van dolutegravir/rilpivirine en supplementen. Calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen moeten gelijktijdig met dolutegravir/rilpivirine bij een maaltijd ingenomen worden. Indien calciumsupplementen, ijzersupplementen of multivitaminen niet gelijktijdig met dolutegravir/rilpivirine kunnen worden ingenomen, moeten deze supplementen in tijd goed gescheiden van de toediening van dolutegravir/rilpivirine (ten minste 6 uur ervoor of 4 uur erna) ingenomen worden.
ijzersupplementen/ dolutegravir[1]	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (complexe binding aan polyvalente ionen)	
multivitamine/ dolutegravir[1]	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (complexe binding aan polyvalente ionen)	
Corticosteroïden		

prednison/ dolutegravir[1] prednison/ rilpivirine	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_T ↑ 17% rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
dexamethason/ dolutegravir dexamethason/ rilpivirine (systemisch, behalve als eenmalige dosis)	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↓ (niet onderzocht, dosisafhankelijke dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	Gelijktijdige toediening kan significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van dolutegravir/rilpivirine. Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met systemisch dexamethason is gecontra-indiceerd (behalve als eenmalige dosis), zie rubriek 4.3. Alternatieven moeten overwogen worden, in het bijzonder voor langdurig gebruik.
Antidiabetica		
metformine/ dolutegravir[1] metformine/ rilpivirine[1]	metformine ↑ AUC ↑ 79% C_{min} n.v.t. C_{max} ↑ 66% metformine AUC ↔ C_{min} n.v.t. C_{max} ↔	Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer gestart en gestopt wordt met de gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine 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).
Antimycobacteriële middelen		
rifampicine/ dolutegravir[1] rifampicine/ rilpivirine[1,2]	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_T ↓72% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A) rilpivirine AUC ↓ 80% C_{min} ↓ 89% C_{max} ↓ 69% (inductie van CYP3A-enzymen) rifampicine AUC ↔ C_{min} n.v.t. C_{max} ↔ 25-deacetyl-rifampicine AUC ↓ 9% C_{min} n.v.t. C_{max} ↔	Gelijktijdige toediening kan significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. Dit kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van dolutegravir/rilpivirine. Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met rifampicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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-*O*-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 dolutegravir/rilpivirine (inductie van CYP3A-enzymen). Gelijktijdige toediening van dolutegravir/rilpivirine met rifapentine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Antimalariamiddelen		
artemether/ lumefantrine/ dolutegravir artemether/ lumefantrine/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↓ (niet onderzocht, verminderde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht) (inductie van CYP3A-enzymen)	Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van dolutegravir/rilpivirine en artemether/lumefantrine.
atovaquon/ proguanil/ dolutegravir atovaquon/ proguanil/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Macrolide antibiotica		
claritromycine erytromycine/ dolutegravir claritromycine erytromycine/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↑ (niet onderzocht, verhoogde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht) (remming van CYP3A-enzymen)	Waar mogelijk moeten alternatieven zoals azitromycine overwogen worden.
Orale anticonceptiemiddelen		

ethinylestradiol (EE)[1] en norelgestromine (NGMN)[1]/ dolutegravir ethinylestradiol (EE)[1] en norethisteron[1]/ rilpivirine	dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% rilpivirine ↔* EE ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17% norethisteron ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ *op basis van historische controles.	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.
Analgetica		
methadon/ dolutegravir[1] methadon/ rilpivirine[1]	dolutegravir ↔ methadon ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_{τ} ↓ 1% rilpivirine AUC ↔* C_{min} ↔* C_{max} ↔* R(-)-methadon AUC ↓ 16% C_{min} ↓ 22% C_{max} ↓ 14% *op basis van historische controles.	Er zijn geen dosisaanpassingen vereist als methadon gelijktijdig wordt toegediend met dolutegravir/rilpivirine. Klinische opvolging wordt echter aanbevolen, aangezien het nodig kan zijn onderhoudstherapie met methadon bij sommige patiënten aan te passen.
paracetamol/ dolutegravir paracetamol/ rilpivirine[1,2]	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine AUC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔ paracetamol AUC ↔ C_{min} n.v.t. C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Anticoagulantia		
dabigatranetexilaat/ dolutegravir dabigatranetexilaat/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↔ (niet onderzocht) dabigatranetexilaat ↑ (een risico op verhogingen van de plasmaconcentraties van dabigatran kan niet worden uitgesloten) (remming van intestinaal P-gp)	Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van de combinatie van dolutegravir/rilpivirine en dabigatranetexilaat.
HMG-CO-A-reductaseremmers		

atorvastatine/ dolutegravir atorvastatine/ rilpivirine[1,2]	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↓ 9% atorvastatine AUC ↔ C_{min} ↓ 15% C_{max} ↑ 35%	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Fosfodiësterase-5-remmers (PDE-5-remmers)		
sildenafil/ dolutegravir sildenafil/ rilpivirine[1,2]	dolutegravir ↔ rilpivirine AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ sildenafil AUC ↔ C_{min} n.v.t. C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
vardenafil tadalafil/ dolutegravir vardenafil tadalafil/ rilpivirine	dolutegravir ↔ (niet onderzocht) rilpivirine ↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing vereist.

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 supratherapeutische 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 dolutegravir/rilpivirine is voorzichtigheid geboden als het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op *torsade de pointes*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) duidt niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit in verband met dolutegravir. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit van rilpivirine.

Er zijn geen of beperkte aantallen (minder dan 300 blootgestelde uitkomsten) van het gebruik van deze combinatie tijdens de zwangerschap.

De veiligheid en werkzaamheid van een duale therapie met dolutegravir + rilpivirine tijdens de zwangerschap is niet onderzocht.

Twee grote surveillanceonderzoeken naar geboorte-uitkomsten (meer dan 14.000 zwangerschapsuitkomsten) in Botswana (Tsepamo) en Eswatini, en andere bronnen, duiden niet op een verhoogd risico op sluitingsdefecten van de neurale buis na blootstelling aan dolutegravir.

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%).

Gegevens uit het Tsepamo-onderzoek laten geen significant verschil zien in de prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis (0,11%) bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 9.400 blootstellingen) ten opzichte van zuigelingen van moeders die een antiretroviraal regime zonder dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (0,11%), of ten opzichte van zuigelingen van moeders zonder hiv (0,07%).

Gegevens uit het Eswatini-onderzoek laten bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 4.800 blootstellingen) dezelfde prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis zien (0,08%) als bij zuigelingen van moeders zonder hiv (0,08%).

Gegevens geanalyseerd uit het antiretrovirale zwangerschapsregister (APR) ten aanzien van meer dan 1000 zwangerschappen, waarbij in het eerste trimester behandeling met dolutegravir plaatsvond en tussen 300 en 1000 zwangerschappen waarbij behandeling met rilpivirine in het eerste trimester plaatsvond, duiden niet op een verhoogd risico op ernstige geboorteafwijkingen met dolutegravir of rilpivirine ten opzichte van de achtergrondincidentie of vrouwen met hiv. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid APR gegevens (minder dan 300 blootstellingen in het eerste trimester) met betrekking tot het gebruik van dolutegravir + rilpivirine bij zwangere vrouwen.

Bij onderzoek naar de reproductietoxiciteit met dolutegravir bij dieren werden geen ontwikkelingsstoornissen, waaronder sluitingsdefecten van de neurale buis, vastgesteld. Dieronderzoeken met rilpivirine duidden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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.

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

Juluca heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op 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

De meest gemelde bijwerkingen van Juluca (in klinische onderzoeken – zie rubriek 5.1) waren diarree (2%) en hoofdpijn (2%).

De ernstigste bijwerking die 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 overgevoeligheidsreactie met o.a. huiduitslag en ernstige levereffecten (zie rubriek 4.4).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De informatiebronnen voor de veiligheidsgegevensbank omvatten 2 identieke, gerandomiseerde, open-label onderzoeken SWORD-1 en SWORD-2 (zie rubriek 5.1.); gepoolde onderzoeken van individuele componenten en postmarketingervaring.

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 (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/orgaanklasse (SOC)	**Frequentie-categorie[1]**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	vaak	witbloedcelteling verlaagd hemoglobine verlaagd plaatjestelling verlaagd
	Niet bekend	sideroblastische anemie[2]
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	gelukte 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[3]
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	huiduitslag (*rash*) pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms	artralgie myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	vermoeidheid
Onderzoeken	vaak	verhogingen van creatinefosfokinase (CPK), gewicht verhoogd

[1] Frequenties worden toegewezen op basis van de hoogste frequenties die werden gezien in de gepoolde SWORD-onderzoeken of onderzoeken met de afzonderlijke bestanddelen.
[2] Reversibele sideroblastische anemie is gemeld bij behandelingen die dolutegravir bevatten. De bijdrage van dolutegravir is in deze gevallen onduidelijk.
[3] Deze bijwerking werd bij postmarketingsurveillance geïdentificeerd voor de combinatie van dolutegravir met andere antiretrovirale geneesmiddelen (*antiretrovirals*, ARV's). De frequentiecategorie 'zelden' werd geschat op basis van postmarketingmeldingen.

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 dolutegravir/rilpivirine 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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 dolutegravir/rilpivirine. 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-cellijn, 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 IC_{50}-waarden van 0,07 tot 1,01 nM en primaire isolaten uit de groep O met IC_{50}-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 IC_{90} 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 IC_{50}-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 IC_{50}-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 behandelschema (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 overstapfases 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 behandelschema; 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≤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≤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 elektrocardiogram

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 (moxifloxacine 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 gegroepeerde, 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 behandelschema 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 behandelingsagens 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%)
Redenen		
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%)
Redenen		
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/mm^3)		
<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 behandelschema; 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 behandelschema (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 behandelschema 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 rubriek 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 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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 $C\tau$ 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 bewerkstellingen (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-∞) van dolutegravir met ongeveer 87% en de C_{max} met ongeveer 75%. De AUC(0-∞) 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 bloedcelbestanddelen. 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 µM) 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 ^{14}C-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

Pediatrische patiënten
Noch Juluca noch de combinatie van dolutegravir en rilpivirine als afzonderlijke eenheden zijn onderzocht bij pediatrische patiënten. Er kunnen geen dosisadviezen 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 volwassen 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 adolescente 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 pediatrische 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 (CLcr <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 dolutegravir/rilpivirine 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 dolutegravir/rilpivirine met een sterke CYP3A-remmer alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. dolutegravir/rilpivirine 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 dolutegravir/rilpivirine 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 dolutegravir/rilpivirine 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 rubriek 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 rubriek 4.6).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens voor dolutegravir en rilpivirine, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit, lieten geen speciaal gevaar zien voor mensen. Hoewel dolutegravir niet carcinogeen was in langetermijndierstudies, veroorzaakte rilpivirine een toename in hepatocellulaire neoplasmata bij muizen die soortspecifiek kunnen zijn.

Reproductietoxicologische onderzoeken

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

Dolutegravir had geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten bij een 33 keer hogere blootstelling dan de AUC-blootstelling bij gebruik van een 50 mg menselijke klinische dosis.

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere ratten 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 veroorzaakte geen ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit (0,56 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC).

Onderzoeken met rilpivirine bij ratten en konijnen hebben geen teratogeniciteit en geen bewijs laten zien van relevante embryonale of foetale toxiciteit of van een effect op de reproductieve functie bij blootstellingen respectievelijk 15 en 70 keer hoger dan de blootstelling bij de mens in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Mannitol (E421)
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon (K29/32)
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumstearylfumaraat
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Povidon (K30)
Polysorbaat 20
Gesilificeerde 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
Datum van laatste verlenging: 12 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 oktober 2025 (v15)

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