

# Juluca

ViiV Healthcare GmbH

## **Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Dolutegravir (als Dolutegravir Natrium) und Rilpivirin (als Rilpivirin Hydrochlorid).

**Hilfsstoffe:**

**Tablettenkern:** D-Mannitol, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K29/32, Natriumstärkeglycolat, Natriumstearyl fumarat, Lactose Monohydrat, Natrium-Croscarmellose, Povidon K30, Polysorbat 20, Mikrokristalline Cellulose verkieselt

**Filmüberzug:** Polyvinylalkohol (partiell hydrolysiert), Titandioxid, Macrogol/PEG, Talk, Eisenoxidgelb, Eisenoxidrot

## **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Filmtablette zu 50 mg Dolutegravir (als Dolutegravir Natrium) und 25 mg Rilpivirin (als Rilpivirin Hydrochlorid).

## **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Juluca wird, als komplettes Behandlungsregime, angewendet zur Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml), ohne virologisches Versagen in der Anamnese und bei denen HIV keine dokumentierte oder klinisch vermutete Resistenz gegen einen der antiretroviralen Wirkstoffe von Juluca aufweist (*siehe Eigenschaften/Wirkungen/Klinische Wirksamkeit*).

## **Dosierung/Anwendung**

Die Behandlung sollte durch einen in der Behandlung der HIV-Infektion erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Falls der Patient eine Dosis von Juluca versäumt hat, sollte er die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit nachholen, sobald er das Versäumnis bemerkt hat und die nächste Dosis erst in mehr als 12 Stunden einzunehmen ist. Falls die nächste Dosis innerhalb von 12 Stunden einzunehmen ist, sollte der Patient die ausgelassene Dosis überspringen und mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbricht, soll eine weitere Tablette mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbricht, braucht der Patient bis zur nächsten planmässigen Dosis keine weitere Tablette einzunehmen.

Für den Fall, dass die Dosis eines der Einzelwirkstoffe angepasst oder einer der Einzelwirkstoffe abgesetzt werden muss, stehen separate DTG- und RPV-Präparate zur Verfügung (*siehe Interaktionen*). Im Falle eines Absetzens eines der Einzelwirkstoffe sollte ein anderes Kombinationsregime verwendet werden. In solchen Fällen sollte der Arzt die jeweilige Fachinformation konsultieren.

### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis von Juluca für Erwachsene beträgt eine Tablette einmal täglich oral zu einer Mahlzeit.

### *Dosierungsanpassung*

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Juluca mit Rifabutin sollte zeitgleich mit Juluca eine zusätzliche 25 mg Rilpivirin Tablette täglich eingenommen werden, für die Dauer der Rifabutin Koadministration.

### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

#### *Kinder und Jugendliche*

Aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird eine Anwendung von Juluca bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Juluca erforderlich. Die Datenlage zur Anwendung von Juluca bei Patienten ab 65 Jahren ist begrenzt (*siehe Pharmakokinetik – Besondere Patientengruppen*). Juluca sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Juluca erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Juluca mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Juluca mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (*siehe Pharmakokinetik*). Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor; Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (*siehe Pharmakokinetik – Kinetik spezieller Patientengruppen*).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung von Juluca erforderlich. Allerdings sollen bei diesen Patienten die klinisch-chemischen Leberparameter überwacht werden analog zu Patienten mit Hepatitis B und/oder C, *siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahme*. Juluca wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) nicht untersucht. Deshalb wird Juluca für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (*siehe Pharmakokinetik – Kinetik spezieller Patientengruppen*).

### **Kontraindikationen**

Juluca ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Dolutegravir oder Rilpivirin oder einem der Hilfsstoffe der Fixdosiskombination.

Juluca ist kontraindiziert in Kombination mit folgenden Arzneistoffen (*siehe Interaktionen*):

- Antiarrhythmika: Dofetilid oder Pilsicainid
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Mittel gegen Mykobakterien: Rifampicin, Rifapentin

- Protonenpumpenhemmer (wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol)
- Glukokortikoide: systemisches Dexamethason (ausser Behandlung mit einer Einzeldosis)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Von Überempfindlichkeitsreaktionen unter Dolutegravir wurde berichtet, die gekennzeichnet waren durch Hautausschlag, konstitutionelle Auffälligkeiten sowie bisweilen Organ-dysfunktionen, u. a. Leberschäden. Diese Ereignisse wurden bei weniger als 1% der Teilnehmer, die Dolutegravir in Phase III klinischen Studien erhielten, berichtet. Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung sind schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Fälle von DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) unter Rilpivirin-haltigen Therapien gemeldet worden. Einige Hautreaktionen gingen mit konstitutionellen Symptomen wie etwa Fieber einher, andere mit Organfunktionsstörungen, einschliesslich erhöhter Leberwerte im Serum. In den klinischen Phase-3-Studien mit Rilpivirin wurden bei 3% der Teilnehmer behandlungsbedingte Exantheme mindestens zweiten Grades berichtet. Exantheme vierten Grades wurden nicht beschrieben. Juluca ist sofort abzusetzen, falls Anzeichen oder Symptome schwerer Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, einschliesslich (aber nicht beschränkt auf) starkes Exanthem oder Exanthem begleitet von Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Hautbläschen oder Schälchen der Haut, Schleimhautbeteiligung (orale Bläschen oder Läsionen), Konjunktivitis, Gesichtsoedem, Hepatitis, Eosinophilie, Angioödem, Schwierigkeiten beim Atmen. Der klinische Status sowie die Laborwerte inkl. Leber-Aminotransferasen sollten überwacht werden, und es sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Wird die Behandlung mit Juluca nach Einsetzen einer Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

### *Kardiovaskuläres System*

Rilpivirin wurde in suprathérapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls des Elektrokardiogramms in Verbindung gebracht (*siehe Interaktionen und Eigenschaften/Wirkungen*). Juluca sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für Torsades de Pointes oder bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einem Risiko für Torsades de Pointes einhergehen, mit Vorsicht angewendet werden.

### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, generalisierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom muss unverzüglich bewertet werden; falls notwendig ist eine

Behandlung einzuleiten. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow, Polymyositis und Guillain-Barré-Syndrom) ist im Rahmen einer Immun-Reaktivierung berichtet worden, jedoch ist die Zeit bis zum Einsetzen der Symptome variabler. Diese können viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten und sich manchmal atypisch manifestieren.

#### *Patienten mit Hepatitis B oder C*

Bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion liegen keine klinischen Daten vor. Juluca enthält kein antivirales Hepatitis-B-Arzneimittel und behandelt daher keine Hepatitis B. Ärzte sollten sich auf die aktuellen HIV-Behandlungsrichtlinien zur Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion beziehen. Bei Patienten mit Hepatitis C Koinfektion liegen limitierte Daten vor. Bei Patienten mit Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Dolutegravir und Rilpivirin behandelt wurden, wurde verglichen mit Patienten, die nicht koinfiziert waren, eine höhere Inzidenz von Leberwerterhöhungen (Grad 1) beobachtet. Die Überwachung der Leberfunktionswerte wird bei Patienten mit Hepatitis B und / oder C-Koinfektion empfohlen.

#### *Hepatotoxizität:*

Hepatische Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die eine Dolutegravir- oder Rilpivirin-haltige Therapie erhielten (*siehe Unerwünschte Wirkungen*). Patienten mit zugrundeliegender Hepatitis B oder C oder ausgeprägten Erhöhungen der Transaminasen vor der Behandlung können ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung oder Entwicklung von Transaminase-Erhöhungen haben. Zusätzlich waren bei einigen Patienten, die Dolutegravir-haltige Therapien erhielten, die Erhöhungen der Transaminasen verbunden mit einem Immunrekonstitutionssyndrom oder der Reaktivierung von Hepatitis B, insbesondere in einem Umfeld, in der die Anti-Hepatitis-Therapie abgesetzt wurde. Fälle von Lebertoxizität einschliesslich erhöhter Leberwerte im Serum und Hepatitis wurden auch bei Patienten berichtet, die ein Dolutegravir- oder Rilpivirin-haltiges Regime erhielten, und welche keine vorbestehende Lebererkrankung oder andere identifizierbare Risikofaktoren hatten. Eine medikamentöse Leberschädigung, die zu akutem Leberversagen führt, wurde mit Dolutegravir-enthaltenden Regimen berichtet, bis zu Lebertransplantation und tödlicher Ausgang mit Triumeq (Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin, Eine Überwachung auf Hepatotoxizität wird empfohlen. Eine alternative Therapie sollte erwogen werden bei Patienten, die Anzeichen einer Leberdekomensation entwickeln.

#### *Schwangerschaft*

Juluca sollte nicht bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Therapie mit Juluca ein Schwangerschaftstest durchgeführt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die Juluca einnehmen, sollte empfohlen werden, während der gesamten Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung zu betreiben. Bei Frauen, bei denen während der Einnahme von Juluca eine Schwangerschaft innerhalb des ersten Schwangerschaftsdrittels festgestellt wird, wird empfohlen, auf eine geeignete alternative Behandlung zu wechseln, sofern eine solche zur Verfügung steht (*siehe Schwangerschaft*).

#### *Opportunistische Infektionen*

Auch unter Juluca oder einer anderen antiretroviralen Behandlung besteht stets die Gefahr opportunistischer Infektionen und sonstiger Komplikationen der HIV-Infektion. Daher ist eine engmaschige klinische Überwachung der Patienten durch Ärzte, die über Erfahrung mit der Behandlung dieser HIV-Begleiterkrankungen verfügen, angezeigt.

### *Infektionsübertragung*

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die derzeit zur Verfügung stehenden antiretroviralen Therapien einschliesslich der Behandlung mit Juluca das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut nicht verhindert. Es sollten weiterhin geeignete Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, um eine Übertragung der HIV-Infektion zu vermeiden.

### *Lactose*

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

### *Interaktionen mit anderen Arzneimitteln*

Vorsicht ist geboten bei der Koadministration mit anderen (verschreibungspflichtigen und rezeptfreien) Arzneimitteln, welche einen Effekt auf die Dolutegravir- oder Rilpivirin-Exposition haben können, oder mit Arzneimitteln, deren Exposition durch Dolutegravir oder Rilpivirin beeinflusst wird (*siehe Kontraindikationen und Interaktionen*).

Juluca darf nicht gleichzeitig mit Antazida verabreicht werden. Es wird empfohlen, Juluca 4 Stunden vor oder 6 Stunden nach solchen Arzneimitteln zu verabreichen (*siehe Interaktionen*).

Es wird empfohlen, Juluca 4 Stunden vor oder 6 Stunden nach Einnahme von Calcium- oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln einzunehmen; Alternative: gleichzeitige Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit (*siehe Interaktionen*).

Juluca darf nicht gleichzeitig mit H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden. Es wird empfohlen, Juluca mindestens 4 h vor oder 12 h nach Einnahme von H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten zu verabreichen (*siehe Interaktionen*).

Dolutegravir führte zu einer Erhöhung der Metformin-Konzentrationen. Bei Einleitung und Beendigung einer Dolutegravir-Koadministration ist zur Aufrechterhaltung der glykämischen Kontrolle eine Anpassung der Metformin-Dosis zu erwägen (*siehe Interaktionen*).

### ***Interaktionen***

Da Juluca Dolutegravir plus Rilpivirin enthält, können die für jeden dieser Wirkstoffe bekannten Interaktionen auch mit Juluca vorkommen. Es existieren keine signifikanten Interaktionen zwischen Dolutegravir und Rilpivirin.

#### *Einfluss von Juluca auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

#### *Einfluss von Dolutegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Es wird nicht erwartet, dass Dolutegravir die Pharmakokinetik von Wirkstoffen beeinflusst, die Substrate von Cytochrom-P450-Enzymen, Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) oder der Transporter P-Glycoprotein (Pgp), BCRP (breast cancer resistance protein), BSEP (bile salt export pump), OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP1B3, OCT 1 (organic cation transporter), MRP 2 (Multidrug-Resistance-associated-Protein) oder MRP4 sind.

In vitro zeigte Dolutegravir keine direkte bzw. eine schwache Hemmwirkung ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) auf die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 oder UGT2B7 bzw. auf die Transporter Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 oder MRP4. In vitro bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. In vivo hatte Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam. Auf Grundlage dieser Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate der genannten Enzyme oder Transporter darstellen.

In Arzneimittelinteraktionsstudien hatte Dolutegravir keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik der folgenden Arzneimittel: Tenofovir, Ritonavir, Methadon, Efavirenz, Lopinavir, Atazanavir, Darunavir, Etravirin, Fosamprenavir, Rilpivirin, Boceprevir, Daclatasvir und orale Kontrazeptiva auf Basis von Norgestimat und Ethinylestradiol.

In vitro hemmte Dolutegravir den renalen Transporter OCT2 ( $IC_{50} = 1,93 \mu M$ ), den Transporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) ( $IC_{50} = 6,34 \mu M$ ) und den Transporter MATE2-K ( $IC_{50} = 24,8 \mu M$ ). In Anbetracht der In-vivo-Exposition besitzt Dolutegravir ein geringes Potential einer Beeinflussung des Transports von MATE2-K-Substraten in vivo. In vivo erhöht Dolutegravir die Plasmakonzentration von Wirkstoffen, deren Ausscheidung von OCT2 oder MATE1 abhängt (Dofetilid, Pilsicainid oder Metformin) (siehe Tabelle 1).

In vitro hemmte Dolutegravir die basolateralen renalen Transporter: OAT1 ( $IC_{50} = 2,12 \mu M$ ) und OAT3 ( $IC_{50} = 1,97 \mu M$ ). Dolutegravir hatte jedoch keine wesentlichen Auswirkungen auf die In-vivo-Pharmakokinetik der OAT-Substrate Tenofovir und Paraaminohippurat. Daher sind Arzneimittelinteraktionen aufgrund einer Hemmung der OAT-Transporter wenig wahrscheinlich. Auswirkungen einer OAT3 Inhibition wurden in vivo nicht untersucht, so dass eine Erhöhung der Plasma Konzentrationen eines Wirkstoffs, der durch OAT3 ausgeschieden wird, möglich ist.

#### *Einfluss von Rilpivirin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg einmal täglich einen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition gegenüber Wirkstoffen besitzt, die über CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Arzneimittelinteraktionen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

#### *Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Juluca*

#### *Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir*

Dolutegravir wird hauptsächlich durch den UGT1A1-vermittelten Metabolismus eliminiert. Dolutegravir ist ausserdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp und BCRP; Induktoren dieser Enzyme oder Transporter können daher theoretisch zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirkung von Dolutegravir führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir mit anderen Arzneimitteln, die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 und/oder Pgp hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen (siehe Tabelle 1).

In vitro ist Dolutegravir kein Substrat des humanen OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1, daher dürften Wirkstoffe, die nur diese Transporter modulieren, keinen Einfluss auf die Dolutegravir-Plasmakonzentration haben.

Dolutegravir darf nicht gleichzeitig mit polyvalenten, kationenhaltigen Antazida verabreicht werden. Es wird empfohlen, Juluca mindestens 4 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von Antazida einzunehmen.

Arzneimittelinteraktionen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

#### *Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Rilpivirin*

Rilpivirin wird primär über CYP3A metabolisiert, und Wirkstoffe, die CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind, könnten daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Pharmakokinetik). Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, könnte zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin und einer dementsprechenden Reduktion der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A-Inhibitoren sind, könnte in erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin resultieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens erhöhen, könnte zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin und einer dementsprechenden Reduktion der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen.

Arzneimittelinteraktionen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

#### *Wirkstoffe, die das QT-Intervall verlängern*

Die Datenlage zu potentiellen pharmakodynamischen Interaktionen zwischen Rilpivirin und Wirkstoffen, die das QTc-Intervall im Elektrokardiogramm verlängern, ist begrenzt. In einer Studie an gesunden Probanden führten suprathérapeutische Dosen von Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (*siehe Eigenschaften/Wirkungen*). Die gleichzeitige Anwendung von Juluca mit Arzneimitteln, die bekanntermassen Torsade de Pointes verursachen können, sollte vorsichtig erfolgen.

Erwiesene und theoretische Interaktionen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Substanzen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die nachfolgende Auflistung von Arzneimittelinteraktionen erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Empfehlungen basieren auf Arzneimittelinteraktionsstudien oder auf vorhergesagten Interaktionen aufgrund der erwarteten Grössenordnung der Interaktion und/oder des Potentials von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder eines Wirksamkeitsverlusts. Es wird nicht erwartet, dass Juluca zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen gegen HIV-1 angewendet wird, und die Informationen werden nur zu Referenzzwecken bereitgestellt.

*Tabelle 1: Interaktionen mit anderen Arzneimitteln*

| Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff  | Einfluss auf die Konzentration von Dolutegravir, Rilpivirin oder des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs*          | Klinische Bemerkung  |
|---|--|--|
| <i>Antivirale Wirkstoffe gegen HIV-1</i>  |  |  |
| Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:<br>Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin | Dolutegravir ↓<br>Rilpivirin ↓ (↑ mit Delavirdin)  | Eine gleichzeitige Anwendung von Juluca und anderen NNRTI wird nicht empfohlen.  |
| Protease-Hemmer (PI):<br>Atazanavir (ATV)   | Dolutegravir ↑<br>AUC ↑ 91%<br>C <sub>max</sub> ↑ 50%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 180%<br>ATV ↔<br><br>Rilpivirin ↑          | Atazanavir kann die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir/Rilpivirin erhöhen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.   |
| Protease-Hemmer:<br>Atazanavir/Ritonavir (ATV/RTV)  | Dolutegravir ↑<br>AUC ↑ 62%<br>C <sub>max</sub> ↑ 34%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 121%<br><br>ATV ↔<br>RTV ↔<br>Rilpivirin ↑ | Atazanavir/Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir/Rilpivirin erhöhen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.   |
| Protease-Hemmer:<br>Tipranavir/Ritonavir (TPV/RTV)  | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 59%<br>C <sub>max</sub> ↓ 47%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 76%<br><br>TPV ↔<br>RTV ↔<br>Rilpivirin ↑  | Tipranavir/Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erhöhen und die Konzentrationen von Dolutegravir vermindern. Eine gleichzeitige Anwendung von Juluca und Tipranavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.   |
| Protease-Hemmer:<br>Fosamprenavir/Ritonavir (FPV/RTV)   | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 35%<br>C <sub>max</sub> ↓ 24%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 49%<br><br>FPV ↔<br>RTV ↔<br>Rilpivirin ↑  | Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentrationen; dies führte jedoch nicht zu einer verminderten Wirksamkeit in Phase-III-Studien (limitierte Daten).<br>Fosamprenavir/Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erhöhen. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten HIV-1 sollten wenn möglich alternative Kombinationen verwendet werden. |



| Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                       | Einfluss auf die Konzentration von Dolutegravir, Rilpivirin oder des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs*   | Klinische Bemerkung  |
|--|---|--|
| Protease-Hemmer:<br>Lopinavir/Ritonavir<br>(LPV+RTV) †                       | Dolutegravir ↔<br>AUC ↓ 4%<br>C <sub>max</sub> ↔<br>C <sub>τ</sub> ↓ 6%<br><br>LPV ↔<br>RTV ↔<br><br>Rilpivirin ↑<br>AUC ↑ 52%<br>C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>C <sub>min</sub> ↑ 74%  | Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und Lopinavir/Ritonavir kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (Hemmung von CYP3A-Enzymen). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Protease-Hemmer:<br>Darunavir/Ritonavir<br>(DRV+RTV) †                       | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 22%<br>C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 38%<br><br>DRV ↔<br>RTV ↔<br><br>Rilpivirin ↑<br>AUC ↑ 130%<br>C <sub>max</sub> ↑ 79%<br>C <sub>min</sub> ↑ 178%  | Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und Darunavir/Ritonavir kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (Hemmung von CYP3A-Enzymen). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. |
| Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:<br>Tenofoviridisoproxilfumarat† | Dolutegravir ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↓3%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 8%<br><br>Effekt von Dolutegravir:<br>Tenofovir ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 9%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 19%<br><br>Rilpivirin ↔<br><br>Effekt von Rilpivirin:<br>Tenofovir ↑<br>AUC ↑ 23% | Tenofovir veränderte die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir/Rilpivirin nicht in klinisch relevantem Mass. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.  |

| Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                          | Einfluss auf die Konzentration von Dolutegravir, Rilpivirin oder des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs*    | Klinische Bemerkung   |
|---|--|---|
|   | $C_{max}$ ↑ 19%<br>$C_{min}$ ↑ 24%   |   |
| <i>Andere antivirale Wirkstoffe</i>   |  |   |
| Daclatasvir   | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 33%<br>$C_{max}$ ↑ 29%<br>$C_{\tau}$ ↑ 45%<br>Daclatasvir ↔<br>Rilpivirin ↔            | Es wird nicht erwartet, dass Daclatasvir die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir in klinisch relevantem Mass. verändert. Dolutegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Daclatasvir nicht. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.  |
| <i>Sonstige Wirkstoffe</i>  |  |   |
| Dofetilid<br>Pilsicainid  | Effekt von Dolutegravir:<br>Dofetilid ↑<br>Pilsicainid ↑   | Die gleichzeitige Verabreichung von Juluca und Dofetilid oder Pilsicainid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohlichen Toxizität hoher Dofetilid- bzw. Pilsicainid-Konzentrationen kontraindiziert.   |
| Antikonvulsiva:<br>Carbamazepin<br>Oxcarbazepin<br>Phenytoin<br>Phenobarbital   | Effekt von Carbamazepin:<br>Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 49%<br>$C_{max}$ ↓ 33%<br>$C_{\tau}$ ↓ 73%<br>Rilpivirin ↓ | Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir/Rilpivirin erheblich vermindern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Juluca und diesen metabolischen Induktoren ist kontraindiziert.   |
| Pflanzliche Präparate:<br>Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )         | Dolutegravir ↓<br>Rilpivirin ↓   | Eine gleichzeitige Anwendung von Juluca mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, kann die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir/Rilpivirin erheblich vermindern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Juluca mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. |
| Protonenpumpenhemmer:<br>Omeprazol†<br>Lansoprazol<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol | Dolutegravir ↔<br>Rilpivirin (durch Omeprazol)<br>AUC ↓ 40%  | Protonenpumpenhemmer können die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erheblich vermindern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Eine gleichzeitige Anwendung von   |

| Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                                      | Einfluss auf die Konzentration von Dolutegravir, Rilpivirin oder des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs*   | Klinische Bemerkung   |
|---|---|---|
| Esomeprazol   | $C_{max}$ ↓ 40%<br>$C_{min}$ ↓ 33%<br><br>Omeprazol (durch Rilpivirin)<br>$AUC$ ↓ 14%<br>$C_{max}$ ↓ 14%<br>$C_{min}$ NA  | Juluca und Protonenpumpenhemmern ist kontraindiziert.   |
| H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten:<br>Famotidin†<br>Cimetidin<br>Nizatidin<br>Ranitidin | Dolutegravir ↔<br><br>Rilpivirin:<br>Einnahme von Famotidin 12 Stunden vor Rilpivirin<br>$AUC$ ↓ 9%<br>$C_{max}$ ↔<br>$C_{min}$ NA<br><br>Einnahme von Famotidin 2 Stunden vor Rilpivirin<br>$AUC$ ↓ 76%<br>$C_{max}$ ↓ 85%<br>$C_{min}$ NA<br><br>Einnahme von Famotidin 4 Stunden nach Rilpivirin<br>$AUC$ ↑ 13%<br>$C_{max}$ ↑ 21%<br>$C_{min}$ NA | H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten können die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erheblich vermindern. Juluca sollte mindestens 4 Stunden vor oder mindestens 12 Stunden nach H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden.   |
| Antazida (z. B. Aluminium-Magnesium-Hydroxid und/oder Calciumcarbonat)                      | Dolutegravir ↓<br>$AUC$ ↓ 74%<br>$C_{max}$ ↓ 72%<br>$C_{24}$ ↓ 74%<br><br>Rilpivirin ↓  | Vorsicht ist geboten, da eine gleichzeitige Anwendung die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir/Rilpivirin erheblich vermindern kann, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Juluca sollte mindestens 4 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von Antazida eingenommen werden. |

| Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff  | Einfluss auf die Konzentration von Dolutegravir, Rilpivirin oder des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs*  | Klinische Bemerkung  |
|---|--|--|
| Calcium- oder Eisenergänzungsmittel (nicht-antazidisch) | Calcium:<br>Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 39%<br>C <sub>max</sub> ↓ 37%<br>C <sub>24</sub> ↓ 39%<br><br>Eisen: Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 54%<br>C <sub>max</sub> ↓ 57%<br>C <sub>24</sub> ↓ 56%                                      | Es wird empfohlen, Juluca mindestens 4 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von Calcium- oder nicht-antazidischen Eisenergänzungsmitteln einzunehmen; Alternative: gleichzeitige Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit.   |
| Metformin   | Gleichzeitige Anwendung mit Dolutegravir:<br>Metformin ↑<br>AUC ↑ 79%<br>C <sub>max</sub> ↑ 66%<br><br>Gleichzeitige Anwendung mit Rilpivirin:<br>Metformin ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br>C <sub>min</sub> NA          | Die gleichzeitige Verabreichung von Dolutegravir führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Metformin. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Juluca und Metformin begonnen oder beendet wird, sollte eine Dosisanpassung von Metformin erwogen werden, um die glykämische Kontrolle aufrechtzuerhalten. |
| Rifampicin†<br>Rifapentin                               | Dolutegravir ↓ (durch Rifampicin)<br>AUC ↓ 54%<br>C <sub>max</sub> ↓ 43%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 72%<br><br>Rifampicin ↔<br><br>Rilpivirin ↓ (durch Rifampicin)<br>AUC ↓ 80%<br>C <sub>max</sub> ↓ 69%<br>C <sub>min</sub> ↓ 89% | Rifampicin und Rifapentin können die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir/Rilpivirin erheblich vermindern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Juluca und Rifampicin oder Rifapentin ist kontraindiziert.   |
| Rifabutin   | Dolutegravir ↔<br><br>Rifabutin ↔<br><br>Rilpivirin (25 mg) ↓  | Rifabutin verminderte die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifabutin sollte zeitgleich mit Juluca eine zusätzliche Dosis von 25 mg Rilpivirin eingenommen werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin   |

| Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                                | Einfluss auf die Konzentration von Dolutegravir, Rilpivirin oder des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs*  | Klinische Bemerkung   |
|---|--|---|
|   | <p>AUC ↓ 42%<br/> C<sub>max</sub> ↓ 31%<br/> C<sub>min</sub> ↓ 48%</p> <p>Rilpivirin (50 mg) ↔<br/> (im Vergleich mit Rilpivirin 25 mg allein)<br/> AUC ↑ 16%<br/> C<sub>max</sub> ↑ 43%<br/> C<sub>min</sub> ↔</p>  | gestoppt wird, sollte die zusätzliche Dosis von 25 mg Rilpivirin ebenfalls gestoppt werden.   |
| Dexamethason (systemisch, ausser bei Gabe einer Einzeldosis)                          | <p>Rilpivirin ↓<br/> Dolutegravir ↔</p>  | Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erheblich vermindern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Juluca und Dexamethason ist kontraindiziert, ausser bei Gabe einer Einzeldosis. Es sollten Alternativen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei langfristiger Anwendung. |
| Orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol [EE] und Norelgestromin [NGMN])<br>Norethindron | <p>Effekt von Dolutegravir:<br/> EE ↔<br/> AUC ↑ 3%<br/> C<sub>max</sub> ↓ 1%<br/> C<sub>τ</sub> ↑ 2%</p> <p>Effekt von Dolutegravir:<br/> NGMN ↔<br/> AUC ↓ 2%<br/> C<sub>max</sub> ↓ 11%<br/> C<sub>τ</sub> ↓ 7%</p> <p>Effekt von Rilpivirin:<br/> EE ↔<br/> AUC ↔<br/> C<sub>max</sub> ↑ 17%<br/> C<sub>min</sub> ↔</p> <p>Effekt von Rilpivirin:<br/> Norethindron ↔<br/> AUC ↔<br/> C<sub>max</sub> ↔<br/> C<sub>min</sub> ↔</p> | Dolutegravir/Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Norelgestromin/Norethindron nicht in klinisch relevantem Mass. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Juluca ist keine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva erforderlich.  |

| Gleichzeitig verabreichte Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff  | Einfluss auf die Konzentration von Dolutegravir, Rilpivirin oder des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs*  | Klinische Bemerkung   |
|---|--|---|
| Methadon  | Effekt von Dolutegravir:<br>Methadon ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↔ 0%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 1%<br><br>Effekt von Rilpivirin:<br>Methadon ↓<br>AUC ↓ 16%<br>C <sub>max</sub> ↓ 14%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 22%            | Dolutegravir/Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Methadon nicht in klinisch relevantem Mass. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Juluca ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich. Es wird jedoch eine klinische Überwachung nahegelegt, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei manchen Patienten möglicherweise angepasst werden muss. |
| Azol-Antimykotika:<br>Ketoconazol†<br>Fluconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol | Dolutegravir ↔<br><br>Rilpivirin (durch Ketoconazol)<br>AUC ↑ 49%<br>C <sub>max</sub> ↑ 30%<br>C <sub>min</sub> ↑ 76%<br><br>Ketoconazol (durch Rilpivirin)<br>AUC ↓ 24%<br>C <sub>max</sub> ↔<br>C <sub>min</sub> ↓ 66% | Azol-Antimykotika können die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erhöhen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.  |
| Clarithromycin<br>Erythromycin  | Dolutegravir ↔<br><br>Rilpivirin ↑   | Clarithromycin und Erythromycin können die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erhöhen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn möglich, sollten Alternativen in Betracht gezogen werden, zum Beispiel Azithromycin.  |

\* Wenn pharmakokinetische Parameter dargestellt sind, wurde die Interaktion zwischen Dolutegravir und/oder Rilpivirin und dem jeweiligen Wirkstoff im Rahmen einer klinischen Studie beurteilt. Bei allen anderen aufgeführten Arzneimittelinteraktionen handelt es sich um Vorhersagen.

† Diese Interaktionsstudie wurde mit einer höheren als der empfohlenen Dosis von Rilpivirin durchgeführt, um den maximalen Einfluss auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu untersuchen.

Abkürzungen: ↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme; ↔ = keine signifikante Veränderung; AUC = Fläche unter der Konzentration/Zeit-Kurve; C<sub>max</sub> = beobachtete Spitzenkonzentration, C<sub>min</sub> =

beobachtete Mindestkonzentration,  $C_{\tau}$  = Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls;  
NA=nicht abgeschätzt

### ***Schwangerschaft/Stillzeit***

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Juluca einnehmen, sollten während der gesamten Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung betreiben

#### *Schwangerschaft*

Juluca sollte nicht bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn einer Behandlung mit Juluca ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Bei Frauen, bei denen während der Einnahme von Juluca eine Schwangerschaft innerhalb des ersten Schwangerschaftsdrittels festgestellt wird, wird empfohlen, auf eine geeignete alternative Behandlung zu wechseln, sofern eine solche zur Verfügung steht.

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten klinischen Studien zu Dolutegravir und Rilpivirin bei Schwangeren durchgeführt.

In einer vorläufigen Analyse einer laufenden Studie zur Beobachtung von Geburtsergebnissen in Botswana wurden bis Mai 2018 4 Fälle von Neuralrohrdefekten bei 426 Säuglingen (Inzidenz 0.9%), deren Mütter zur Zeit der Konzeption eine Dolutegravir-haltige antivirale Therapie erhalten haben, berichtet. Keines der Neugeborenen von 2824 Frauen in der gleichen Studie, die während der Schwangerschaft mit einer Dolutegravir-Behandlung begonnen hatten, wies einen Neuralrohrdefekt auf. Ein kausaler Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Verwendung von Dolutegravir wurde nicht nachgewiesen. Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0.05-0.1% Lebendgeburten. Da Neuralrohrdefekte innerhalb der ersten 4 Wochen der foetalen Entwicklung auftreten (zum Zeitpunkt des Verschlusses der Neuralrohre) würde dieses potenzielle Risiko Frauen betreffen mit Dolutegravir-Exposition zum Zeitpunkt der Konzeption oder in der frühen Schwangerschaft.

Zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Daten von schwangeren Frauen wurde ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie eingerichtet (<http://www.apregistry.com>). Dabei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie mit freiwilliger Registrierung der Exposition, um Daten über Schwangerschaftsausgänge unter antiretroviralen Präparaten erfassen und auswerten zu können. Zu Rilpivirin liegen in ausreichendem Mass Expositionen während des ersten Trimenons vor, um einen mindestens zweifachen Anstieg des Risikos allgemeiner Geburtsfehler nachweisen zu können. Bis heute wurde kein derartiger Anstieg festgestellt.

Es liegen limitierte Daten, aus der Anwendung von Rilpivirin (einmal täglich 25 mg) in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen, bei 19 schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimenon sowie postpartal vor. Die von 15 Frauen verfügbaren pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die Gesamtexposition (AUC) gegenüber Rilpivirin als Teil eines antiretroviralen Therapieregimes während der Schwangerschaft niedriger lag als in der postpartalen Phase (6-12 Wochen) (*siehe Pharmakokinetik*). Im Verlauf der Schwangerschaft waren 10 der 12 Teilnehmerinnen, die die Studie abgeschlossen hatten, am Ende der Studie supprimiert; bei den anderen 2 Teilnehmerinnen wurde nur postpartal eine

Erhöhung der Viruslast festgestellt, bei 1 davon liegen Zweifel zur Therapieadhärenz vor. Aufgrund der geringen Fallzahl können keine Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit abgeleitet werden. In 2 veröffentlichten klinischen Studien (IMPAACT P1026, PANNA) bei insgesamt 48 schwangeren Frauen (46 davon mit pharmakokinetischen Daten) wurden ähnliche Pharmakokinetik- und Wirksamkeitsergebnisse erhalten.

In Anbetracht

- des bis anhin ungeklärten vermehrten Auftretens von Neuralrohrdefekten bei Säuglingen, deren Mütter zur Zeit der Konzeption eine Dolutegravir-haltige antivirale Therapie erhalten haben (siehe oben)
- der verringerten Rilpivirin-Exposition während der Schwangerschaft (*siehe Pharmakokinetik*) und
- der fehlenden Möglichkeit eine höhere Dosis von Rilpivirin mit Juluca zu verabreichen und der fehlenden Erfahrung mit höheren Rilpivirin-Dosen bei Schwangeren, sowie der
- sehr begrenzten Erfahrung mit der Anwendung von Juluca in der Schwangerschaft allgemein (siehe oben)

wird bei Patientinnen, die während einer Juluca-Behandlung schwanger werden, eine Umstellung auf eine andere HIV-Behandlung empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlungsmethode

In Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir bei Tieren wurden keine negativen Entwicklungsergebnisse, einschliesslich Neuralrohrdefekte, identifiziert. Es wurde eine Plazentagängigkeit von Dolutegravir bei Tieren gezeigt (*siehe Präklinik*).

Studien an Ratten und Kaninchen mit Rilpivirin haben keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität, Auswirkung auf die Fortpflanzungsfunktion oder Teratogenität ergeben (*siehe Präklinik*).

### *Stillzeit*

Gesundheitsexperten empfehlen, dass HIV-positive Frauen ihre Kinder möglichst nicht stillen sollten, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden. Auf Grundlage der tierexperimentellen Studien ist davon auszugehen, dass Dolutegravir in die Muttermilch übergeht, obwohl dies für den Menschen nicht belegt ist. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. Aufgrund einer möglichen HIV-Übertragung und möglichen unerwünschten Ereignissen bei gestillten Säuglingen wird das Stillen während einer Therapie mit Juluca nicht empfohlen.

### *Fertilität*

Zu den Auswirkungen von Dolutegravir und/oder Rilpivirin auf die männliche oder weibliche Fertilität beim Menschen liegen keine Informationen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf einen Einfluss von Dolutegravir oder Rilpivirin auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Präklinische Daten).

### ***Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen***

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Juluca auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Juluca sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.



## ***Unerwünschte Wirkungen***

Juluca enthält Dolutegravir plus Rilpivirin, daher kann mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der jeweiligen Einzelwirkstoffe gerechnet werden (Tabelle 2).

Bei unerwünschten Wirkungen handelt es sich um unerwünschte Ereignisse, bei denen auf Grundlage einer umfassenden Beurteilung der verfügbaren Informationen zu diesem Ereignis von einem plausiblen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ausgegangen wird. Ein Kausalzusammenhang kann in einzelnen Fällen nicht zuverlässig festgestellt werden. Weiter ist zu beachten, dass die in klinischen Arzneimittelstudien beobachtete Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen nicht unmittelbar mit der Häufigkeit in klinischen Studien mit anderen Arzneimitteln verglichen werden kann, da klinische Studien unter sehr unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt werden. Zudem entspricht die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen in klinischen Studien nicht unbedingt der Häufigkeit in der klinischen Praxis.

Nachfolgend sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die im Rahmen einer Analyse der gepoolten Daten aus klinischen Studien der Phasen 2b und 3 mit den Einzelwirkstoffen festgestellt wurden, nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ) und sehr selten ( $< 1/10'000$ ), einschliesslich gemeldeter Einzelfälle.

Die UAW von Dolutegravir plus Rilpivirin, die in einer Analyse der gepoolten Daten aus klinischen Phase-3-Studien (SWORD-1 und SWORD-2) ermittelt wurden, deckten sich mit dem Profil und Schweregrad von UAW der jeweiligen Einzelwirkstoffe bei Anwendung zusammen mit anderen antiretroviralen Substanzen. Unter der Kombination von Dolutegravir plus Rilpivirin wurden weder zusätzliche UAW noch eine Zunahme von Häufigkeit oder Schweregrad von UAW verzeichnet. Behandlungsbedingte UAW, die im Rahmen der gepoolten Analyse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 bei mindestens 2% der Studienteilnehmer in den Behandlungsarmen beobachtet wurden, waren Durchfall und Kopfschmerzen.

Tabelle 2 Unerwünschte Wirkungen der Einzelwirkstoffe von Juluca

| <b>System</b>                            | <b>Häufigkeit*</b> | <b>DTG</b>   | <b>RPV</b>   |
|--|--------------------|--|--|
| Erkrankungen des Immunsystems            | Gelegentlich       | Überempfindlichkeit (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen)<br>Immunrekonstitutions-syndrom                                  |  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen    | Häufig             |  | Verminderter Appetit   |
| Psychiatrische Erkrankungen              | Häufig             | Schlaflosigkeit<br>Abnorme Träume<br>Depression, Angst   | Depression<br>Schlaflosigkeit<br>Abnorme Träume<br>Schlafstörungen |
|  | Gelegentlich       | Suizidgedanken oder -versuche (insbesondere bei Patienten mit Depression oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte) | Depressive Verstimmung   |
| Erkrankungen des Nervensystems           | Sehr häufig        | Kopfschmerzen  |  |
|  | Häufig             | Schwindel  | Kopfschmerzen<br>Schwindel   |
|  | Gelegentlich       |  | Schläfrigkeit  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Sehr häufig        | Übelkeit<br>Durchfall  |  |
|  | Häufig             | Bauchschmerzen<br>Erbrechen<br>Flatulenz<br>Schmerzen im Oberbauch<br>Abdominale Beschwerden                                     | Bauchschmerzen<br>Übelkeit<br>Erbrechen                            |
|  | Gelegentlich       |  | Abdominale Beschwerden   |

|  |              |                           |                      |
|--|--------------|---------------------------|----------------------|
| Funktionsstörungen der Leber und der Galle | Häufig       |                           | Transaminasen erhöht |
|  | Gelegentlich | Hepatitis                 |                      |
| Funktionsstörungen der Haut                | Häufig       | Hautausschlag<br>Juckreiz | Hautausschlag        |
| Allgemeine Erkrankungen                    | Häufig       | Abgeschlagenheit          | Abgeschlagenheit     |

\* Die zugeschriebene Häufigkeit beruht auf der maximalen Häufigkeit in den gepoolten SWORD-Studien oder in Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen.

### Laborwert-Veränderungen

Laboranomalien/ausgewählte Laboranomalien mit Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert und bei mindestens 2 % der Teilnehmer die Toxizität mit höchstem Schweregrad darstellten, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 - Ausgewählte Laboranomalien (Klassen 2 und 3 bis 4; Woche 48, gepoolte Analysen) in SWORD-1 und SWORD-2 Studien

| Laborparameter   | Dolutegravir + Rilpivirin (N=513) | Aktuelles antivirales Regime (CAR) (N=511) |
|--|-----------------------------------|--|
| ALT Grad 2 (>2.5-5x ULN)<br>Grad 3-4 (>5.0x ULN)                   | 2%<br><1%                         | <1%<br><1%                                 |
| AST Grad 2 (>2.5-5x ULN)<br>Grad 3-4 (>5.0x ULN)                   | <1%<br><1%                        | 2%<br><1%                                  |
| Totales Bilirubin<br>Grad 2 (1.6-2.5x ULN)<br>Grad 3-4 (>2.5x ULN) | 2%<br>0%                          | 4%<br>3%                                   |
| Kreatinkinase<br>Grad 2 (6.0-9.9x ULN)<br>Grad 3-4 (≥10.0x ULN)    | <1%<br>1%                         | <1%<br>2%                                  |
| Hyperglykämie<br>Grad 2 (126-250 mg/dl)<br>Grad 3-4 (>250 mg/dl)   | 4%<br><1%                         | 5%<br><1%                                  |
| Lipase<br>Grad 2 (>1.5-3.0x ULN)<br>Grad 3-4 (>3.0x ULN)           | 5%<br>2%                          | 5%<br>2%                                   |

ULN = Upper Limit of normal

Veränderungen im Serum-Creatinin: Dolutegravir und Rilpivirin erhöhen das Serum-Creatinin aufgrund der Hemmung der tubulären Sekretion von Creatinin, ohne die glomeruläre Nierenfunktion zu beeinträchtigen (siehe *Eigenschaften/Wirkungen/Auswirkungen auf die Nierenfunktion*). Zunahmen des Serum-Creatinins traten innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung mit Dolutegravir plus Rilpivirin auf und blieben über 48 Wochen stabil. Nach 48

Wochen Behandlung mit Dolutegravir plus Rilpivirin wurde eine mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von 0,093 mg pro dl (Bereich: -0,30 bis 0,58 mg pro dl) beobachtet. Diese Änderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen.

Serum-Lipide: Zu Woche 48 waren Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride und Gesamtcholesterin zu HDL-Verhältnis zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

#### *Pädiatrische Patienten*

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien mit Dolutegravir plus Rilpivirin an Kindern und Jugendlichen vor.

#### *Koinfektion mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus*

Bei Patienten, die mit Dolutegravir und Rilpivirin behandelt wurden und mit Hepatitis C koinfiziert waren, zeigte sich gegenüber Patienten ohne Koinfektion eine höhere Inzidenz von erhöhten Leberparametern (Grad 1). Dolutegravir plus Rilpivirin wurde bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion nicht untersucht.

#### *Post-Marketing-Daten*

Neben den unerwünschten Wirkungen aus klinischen Studiendaten werden nachfolgend unerwünschte Wirkungen aufgeführt, die seit der Zulassung während der Anwendung von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen beobachtet wurden. Diese Ereignisse wurden aufgrund ihres potentiellen kausalen Zusammenhangs mit Dolutegravir eingeschlossen.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:* Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie

*Untersuchungen:* Gelegentlich: Gewichtszunahme

Das folgende Ereignis wurde in einer Dolutegravir-haltigen Behandlung berichtet. Die Beitrag von Dolutegravir in diesem Fall ist unklar.

*Hepatobiliäre Störungen:*

Akutes Leberversagen mit Lebertransplantation bis hin zu Todesfällen (*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*)

*Haut- und Unterhautgewebestörungen:* schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschliesslich DRESS

### **Überdosierung**

#### *Anzeichen und Symptome*

Die Erfahrung mit einer Überdosierung von Juluca oder den jeweiligen Einzelwirkstoffen Dolutegravir und Rilpivirin ist begrenzt.

## *Behandlung*

Das weitere Vorgehen richtet sich nach der klinischen Indikation oder den Empfehlungen des nationalen toxikologischen Informationszentrums, falls verfügbar.

Es steht keine spezifische Therapie zur Behandlung einer Überdosierung von Juluca zur Verfügung. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient wie erforderlich eine unterstützende Behandlung erhalten, bestehend aus geeigneter Überwachung, Erhebung der Vitalzeichen und EKG-Parameter (QT-Intervall) sowie Beobachtung des klinischen Zustands. Es kann eine Gabe von Aktivkohle erfolgen, um nicht-absorbiertes Arzneimittel zu entfernen. Da Dolutegravir und Rilpivirin eine hohe Plasmaproteinbindung aufweisen, ist eine signifikante Entfernung mittels Dialyse unwahrscheinlich.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: J05AR21

### *Wirkungsmechanismus*

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt. Biochemische Strangtransfer-Assays mit aufgereinigter HIV-1-Integrase und vorbehandelter Substrat-DNA ergaben  $IC_{50}$ -Werte von 2,7 nM bzw. 12,6 nM. In vitro dissoziiert Dolutegravir langsam vom aktiven Zentrum des Wildtyp-Integrase-DNA-Komplexes ( $t_{1/2} = 71$  Stunden).

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-Analogon aus der Gruppe der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) von HIV-1. Die Aktivität von Rilpivirin wird durch nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT) vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ .

### *Antivirale Wirksamkeit in Zellkulturen*

Dolutegravir zeigte eine antivirale Aktivität gegen Laborstämme von Wildtyp-HIV-1 mit  $EC_{50}$ -Werten (mittlere Wirkstoffkonzentration zur halbmaximalen Hemmung der Virusreplikation) von 0,5 nM (0,21 ng pro ml) bis 2,1 nM (0,85 ng pro ml) in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und MT-4-Zellen.

In einem Test zur Ermittlung der Empfindlichkeit der viralen Integrase, in dem die für die Integrase kodierenden Regionen von 13 klinisch unterschiedlichen Clade-B-Isolaten verwendet wurden, zeigte Dolutegravir eine gegenüber Laborstämmen vergleichbare antivirale Wirkstärke, mit einem mittleren  $EC_{50}$ -Wert von 0,52 nM. Beim Test in PBMC-Assays gegen insgesamt 24 klinische HIV-1-Isolate (Gruppe M [Clade A, B, C, D, E, F und G] und Gruppe O) sowie 3 klinische HIV-2-Isolate betrug das geometrische  $EC_{50}$ -Mittel für die HIV-1-Isolate 0,20 nM (Bereich 0,02 bis 2,14 nM) und für die HIV-2-Isolate 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61 nM).

Rilpivirin zeigte in einer akut infizierten T-Zelllinie eine Aktivität gegen Laborstämme von Wildtyp-HIV-1 mit einem medianen  $EC_{50}$ -Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng pro ml). Obwohl Rilpivirin eine begrenzte In-vitro-Aktivität gegen HIV-2 mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 2'510 bis 10'830 nM aufwies, wird Rilpivirin in Ermangelung klinischer Daten nicht zur Behandlung von HIV-2-Infektionen empfohlen.

Rilpivirin zeigte darüber hinaus eine antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum primärer Isolate von HIV-1 Gruppe M (Clade A, B, C, D, F, G, H) mit medianen EC<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM sowie gegen primäre Isolate der Gruppe O (EC<sub>50</sub>-Werte zwischen 2,88 und 8,45 nM).

#### *Antivirale Wirksamkeit in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen*

Kein Arzneimittel mit inhärenter Anti-HIV-Wirksamkeit verhielt sich antagonistisch zu Dolutegravir (In-vitro-Studien anhand eines Checkerboard-Assays für die Kombination mit Abacavir, Adefovir, Amprenavir, Efavirenz, Enfuvirtid, Lopinavir, Maraviroc, Nevirapin, Raltegravir und Stavudin). Darüber hinaus haben antivirale Wirkstoffe ohne inhärente Wirkung gegen HIV (Ribavirin) offenbar keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Dolutegravir.

Kein Arzneimittel mit inhärenter Anti-HIV-Wirksamkeit verhielt sich antagonistisch zu Rilpivirin (Abacavir, Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Didanosin, Efavirenz, Emtricitabin, Enfuvirtid, Etravirin, Indinavir, Lamivudin, Lopinavir, Maraviroc, Nelfinavir, Nevirapin, Raltegravir, Ritonavir, Saquinavir, Stavudin, Tenofovir, Tipranavir und Zidovudin).

Die Kombination von Dolutegravir plus Rilpivirin wurde in einer In-vitro-Kombinationsstudie mit zwei Arzneistoffen beurteilt und zeigte keine antagonistischen Interaktionen.

#### *Wirkung von humanem Serum und Serumproteinen*

In-vitro-Untersuchungen ergaben bei PBMC eine Verschiebung der EC<sub>50</sub> von Dolutegravir in Gegenwart von 100% Humanserum um den Faktor 75 (Extrapolation) sowie eine geschätzte proteinkorrigierte EC<sub>90</sub> (PA-EC<sub>90</sub>) von 64 ng/ml. Die Dolutegravir-Talkonzentration für eine 50-mg-Einzeldosis bei Integrase-Inhibitor-naiven Studienteilnehmern betrug 1,20 µg/ml und belief sich damit auf das 19-Fache der geschätzten PA-EC<sub>90</sub>.

#### *In-vitro-Resistenz*

Isolation aus Wildtyp-HIV-1 und Aktivität gegen resistente Stämme: Gegen Dolutegravir hochresistente Viren wurden bei der Passage von Stamm IIIB über 112 Tage nicht beobachtet, bei maximal 4,1-fach veränderter Empfindlichkeit (Fold Change, FC) der Viruspopulationen nach der Passage, mit Aminosäuren-Substitutionen an den konservierten IN-Positionen S153Y und S153F. Wurde der Wildtyp-HIV-1-Stamm NL432 unter Dolutegravir passagiert, wurden an Tag 56 E92Q (FC der passagierten Viruspopulation: 3,1) und G193E Substitutionen (FC der passagierten Viruspopulation: 3,2) beobachtet. Weitere Passage der Wildtyp-Virussubtypen B, C und A/G in Gegenwart von Dolutegravir selektierte für R263K, G118R und S153T.

Ausgehend von HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlicher Clades sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten Aminosäuren-Substitutionen, die sich entwickelten, umfassten: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I. Eine Resistenz gegenüber Rilpivirin galt als vorhanden, wenn der FC des EC<sub>50</sub>-Wertes über dem biologischen Cut-off (BCO) des Assays lag.

#### *In-vivo-Resistenz:*

Die Anzahl der Studienteilnehmer, die die im Prüfplan definierten Kriterien für einen bestätigten virologischen Abbruch (CVW) erfüllten, war in den gepoolten SWORD-1- und SWORD-2-Studien niedrig. Jeweils zwei Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe erfüllten bis Woche 48 zu irgendeinem Zeitpunkt die CVW-Kriterien. Bei einem Teilnehmer mit festgestellten Adhärenzproblemen, der Dolutegravir plus Rilpivirin erhielt, wurde eine NNRTI-Resistenz-

assoziierte Substitution K101K/E-Mischung ohne herabgesetzte Empfindlichkeit gegen Rilpivirin (FC=1,2) beobachtet. Es wurde keine Integrase-Resistenz festgestellt. Während des Studientermins anlässlich des mutmasslichen virologischen Versagens betrug die Viruslast dieses Teilnehmers 1'059'771 Kopien/ml, und nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Dolutegravir plus Rilpivirin war die Viruslast beim Bestätigungstermin auf 1'018 Kopien/ml zurückgegangen und belief sich auf < 50 Kopien/ml beim Termin anlässlich des Ausscheidens aus der Studie. Bei den anderen drei Studienteilnehmern, die die CVW-Kriterien erfüllten, wurde keine Resistenz-assoziierten Substitutionen festgestellt.

Therapienaive HIV-1-infizierte Patienten unter Dolutegravir: In Studien an therapienaiven Patienten wurden unter Dolutegravir 50 mg einmal täglich keine Stämme mit Integrase-Resistenz-vermittelnden-Mutationen oder behandlungsbedingten Resistenzen gegen die NRTI-Basistherapie isoliert.

Therapienaive HIV-1-infizierte Patienten unter Rilpivirin: In einer gepoolten Woche-96-Analyse des virologischen Versagens mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100.000$  Kopien/ml und Rilpivirin-Resistenz (n = 5) wiesen die Patienten eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz (n = 3), Etravirin (n = 4) und Nevirapin (n = 1) auf.

#### *Kreuzresistenz*

Virus mit INSTI-Mutationen (mittels ortsgerichteter Mutagenese erzeugt): Die Aktivität von Dolutegravir wurde gegenüber einem Spektrum von 60 INSTI-resistenten mutanten HIV-1-Viren getestet (28 mit einzelnen Substitutionen und 32 mit 2 oder mehr Substitutionen). Die einzelnen INSTI-Resistenz-Substitutionen T66K, I151L und S153Y waren mit einer Verminderung der Dolutegravir-Empfindlichkeit um mehr als das 2-Fache verbunden (Bereich: 2,3-Faches bis 3,6-Faches der Referenz). Kombinationen von multiplen Substitutionen T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R oder K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 sowie Substitutionen an E138/G140/Q148 waren mit einer Verminderung der Dolutegravir-Empfindlichkeit um mehr als das 2-Fache verbunden (Bereich: 2,5-Faches bis 21-Faches der Referenz).

Virus mit NNRTI-Mutationen (mittels ortsgerichteter Mutagenese erzeugt): Gegenüber einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Aminosäuren-Substitution an RT-Positionen, die mit NNRTI-Resistenz assoziiert sind, darunter die am häufigsten beobachteten Substitutionen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin eine antivirale Aktivität (FC  $\leq$  BCO) gegen 64 (96%) dieser Stämme. Folgende einzelne Aminosäuren-Substitutionen waren mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verbunden: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Substitution alleine führte nicht zu einer verringerten Empfindlichkeit gegen Rilpivirin, doch ging die Kombination von K103N und L100I mit einer um das 7-Fache reduzierten Rilpivirin-Empfindlichkeit einher.

Unter Berücksichtigung sämtlicher vorliegender In-vitro- und In-vivo-Daten dürften die folgenden Aminosäuren-Substitutionen, wenn sie zu Therapiebeginn vorliegen, wahrscheinlich die Aktivität von Rilpivirin beeinträchtigen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I oder M230L.

Rekombinante klinische Isolate: Die Aktivität von Dolutegravir wurde gegen 705 Raltegravir-resistente rekombinante Isolate aus der klinischen Praxis getestet; 93,9% (662/705) der Isolate wiesen eine Dolutegravir-FC  $\leq 10$  und 1,8% eine DTG-FC > 25 auf. Mutanten mit den Pfaden Y143 und N155 zeigten eine mittlere FC von 1,2 bzw. 1,5, wohingegen die mittleren FC von Q148 + 1 Mutante und Q148 +  $\geq 2$  Mutanten bei 4,8 bzw. 6,0 lagen.

Rilpivirin behält seine Sensitivität ( $FC \leq BCO$ ) gegenüber 62% der 4'786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

#### *Effekt auf das Elektrokardiogramm*

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie erhielten 42 gesunde Probanden orale Einzeldosen von Placebo, Dolutegravir 250 mg Suspension (Expositionen von ca. dem 3-Fachen der 50 mg Dosis einmal täglich im Steady-State) und Moxifloxacin (400 mg, Verumkontrolle) in zufälliger Reihenfolge. Dolutegravir führte im Zeitraum von 24 Stunden nach der Verabreichung nicht zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Nach Adjustierung für Ausgangswert und Placebo betrug die höchste mittlere QTc-Änderung basierend auf der Fridericia-Korrekturmethode (QTcF) 1,99 ms (einseitiges oberes 95%-CI: 4,53 ms).

Die Wirkung von Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall wurde im Rahmen einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) Cross-over-Studie mit 60 gesunden Erwachsenen beurteilt. Rilpivirin ist in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer Rilpivirin-Dosen von 75 mg und 300 mg einmal täglich an gesunden Erwachsenen betragen die mittleren maximalen, bezüglich der Zeiten abgeglichenen (obere Konfidenzgrenze von 95%) Unterschiede des QTcF-Intervalls gegenüber Placebo nach Adjustierung der Ausgangswerte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-State-Gabe von 75 mg und 300 mg Rilpivirin einmal täglich führte zu einer mittleren  $C_{max}$ , die etwa um das 2,6- bzw. 6,7-Fache höher lag als die mittlere Steady-State- $C_{max}$ , die bei der empfohlenen Dosis von einmal täglich 25 mg Rilpivirin beobachtet wurde.

#### *Auswirkungen auf die Nierenfunktion*

Der Einfluss von Dolutegravir auf die Serum-Creatinin-Clearance (CrCl), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (unter Verwendung von Iohexol) und den effektiven renalen Plasmafluss (ERPF) (unter Verwendung von p-Aminohippurat) wurde in einer offenen, randomisierten, dreiarmligen, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie an 37 gesunden Probanden untersucht, die 14 Tage lang entweder Tivicay 50 mg einmal täglich ( $n = 12$ ), 50 mg zweimal täglich ( $n = 13$ ) oder Placebo einmal täglich ( $n = 12$ ) erhielten. Im Einklang mit den Ergebnissen klinischer Studien wurde in der ersten Behandlungswoche unter Dolutegravir ein geringfügiger Rückgang der  $CL_{Kr}$  beobachtet. Keine der beiden Dosierungen von Dolutegravir wirkte sich signifikant auf die GFR oder den ERPF aus. Diese Daten stützen Ergebnisse von In-vitro-Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass die geringfügigen in klinischen Studien beobachteten Creatinin-Erhöhungen durch eine nichtpathologische Hemmung des organischen Kationentransporters 2 (OCT2), der die tubuläre Sekretion von Kreatinin vermittelt, in den proximalen Tubuli bedingt sind.

#### *Auswirkungen auf den Knochen*

In einer DEXA-Substudie nahm die mittlere Knochenmineraldichte (BMD) bei Probanden, deren Behandlung auf Dolutegravir plus Rilpivirin umgestellt wurde, zwischen Studienbeginn und Woche 48 zu (1,34% Gesamthüfte und 1,46% Lendenwirbelsäule), verglichen mit Probanden, deren Behandlung mit einem TDF-haltigen antiretroviralen Regime fortgeführt wurde (0,05% Gesamthüfte und 0,15% Lendenwirbelsäule;  $p = 0,014$  bzw.  $p = 0,039$ ).



### *Klinische Wirksamkeit*

Die Wirksamkeit von Juluca wird unterstützt durch Daten aus 2 randomisierten, offenen kontrollierten Studien, (SWORD-1 [201636] und SWORD-2 [201637]), an virologisch supprimierten Patienten, deren aktuelles antiretrovirales Regime (CAR) auf Dolutegravir plus Rilpivirin umgestellt wurde. Die Teilnehmer wurden eingeschlossen, wenn sie auf ihrem ersten oder zweiten antiretroviralen Regime waren ohne virologisches Versagen in der Anamnese, keine vermutete oder bekannte Resistenz gegenüber antiretroviralen Arzneistoffen hatten und mindestens 6 Monate lang stabil supprimiert waren (HIV-1-RNA <50 Kopien / ml) vor dem Screening. Die Teilnehmer hatten auch einen dokumentierten Nachweis von mindestens zwei Plasma-HIV-1-RNA-Messungen <50 Kopien/ ml in den 12 Monaten vor dem Screening: eine innerhalb des 6 bis 12-Monats-Fensters und eine innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.

Bei SWORD-1 und SWORD-2 handelt es sich um identische, 148-wöchige, randomisierte, multizentrische Studien der Phase III mit parallelen Gruppen zur Prüfung auf Nichtunterlegenheit. Im Rahmen dieser Studien wurden insgesamt 1'024 erwachsene HIV-1-infizierte Patienten behandelt, die ein stabiles suppressives antiretrovirales Regime erhalten hatten (bestehend aus 2 NRTI plus entweder ein INI, ein NNRTI oder ein PI). Die Studienteilnehmer wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer Weiterführung ihrer CAR oder einer Umstellung auf ein Kombinationsregime mit den beiden Wirkstoffen Dolutegravir plus Rilpivirin einmal täglich zugewiesen. In Woche 52 wurden Patienten, die ursprünglich einer Weiterführung der CAR zugeteilt worden waren und eine anhaltende virologische Suppression aufwiesen, auf Dolutegravir plus Rilpivirin umgestellt und einer Nachbeobachtung bis Woche 148 unterzogen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der SWORD-Studien bestand im Anteil von Patienten mit HIV-1-RNA im Plasma von < 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

Zu Studienbeginn (gepoolte Analyse) betrug das mediane Alter der Patienten 43 Jahre, 22% waren Frauen, 20% waren Nicht-Kaukasier, 11% entsprachen der CDC-Klasse C (AIDS) und 11% wiesen eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm<sup>3</sup> auf; diese Eigenschaften waren zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. In der gepoolten Analyse erhielten 54%, 26% und 20% der Patienten zu Studienbeginn, vor der Randomisierung, einen NNRTI, PI bzw. einen INI als 3rd Agent. Auch diese Verteilung war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

In der gepoolten primären Analyse zeigte sich die Nichtunterlegenheit von Dolutegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR, wobei in Woche 48 95% der Patienten beider Arme den primären Endpunkt von HIV-1-RNA im Plasma < 50 Kopien/ml auf Basis des Snapshot-Algorithmus erreicht hatten (Tabelle 4).

Der primäre Endpunkt sowie weitere Outcomes (einschliesslich der Outcomes nach wichtigen Baseline-Kovariaten) für die gepoolten SWORD-1- und SWORD-2-Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Virologische Outcomes der randomisierten Behandlung in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus)

|   | Gepoolte Daten aus SWORD-1 und SWORD-2            |                 |
|---|---|-----------------|
|   | DTG + RPV<br>N=513                                | CAR<br>N=511    |
| <b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>  | 95%   | 95%             |
| <b>Behandlungsunterschied*</b>  | -0,2 (-3,0; 2,5)                                  |                 |
| <b>Kein virologisches Ansprechen</b>  | < 1%  | 1%              |
| <u>Behandlungsdifferenz†</u>  | -0.6 (-1.7, 0.6)#                                 |                 |
| Daten im Untersuchungszeitfenster nicht < 50 Kopien/ml                        | 0   | < 1%            |
| Abbruch wegen fehlender Wirksamkeit   | < 1%  | < 1%            |
| Abbruch aus anderen Gründen, wobei nicht < 50 Kopien/ml                       | < 1%  | < 1%            |
| Änderung der ART  | 0   | < 1%            |
| <b>Keine virologischen Daten im Untersuchungszeitfenster Woche 48</b>         | 5%  | 4%              |
| <u>Gründe</u>   |   |                 |
| Abbruch der Studie/Studienbehandlung wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod  | 3%  | < 1%            |
| Abbruch der Studie/Studienbehandlung aus anderen Gründen                      | 1%  | 3%              |
| Fehlende Daten im Untersuchungszeitfenster bei fortgesetzter Studienteilnahme | 0   | < 1%            |
|   | HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Baseline-Kovariaten |                 |
|   | n/N (%)   | n/N (%)         |
| <b>CD4+ (Zellen/mm<sup>3</sup>) zu Studienbeginn</b>                          |   |                 |
| < 350   | 51 / 58 (88%)                                     | 46 / 52 (88%)   |
| ≥350  | 435 / 455 (96%)                                   | 439 / 459 (96%) |
| <b>Klasse des 3rd Agent zu Studienbeginn</b>                                  |   |                 |
| INSTI   | 99 / 105 (94%)                                    | 92 / 97 (95%)   |
| NNRTI   | 263 / 275 (96%)                                   | 265 / 278 (95%) |
| PI  | 124 / 133 (93%)                                   | 128 / 136 (94%) |
| <b>Geschlecht</b>   |   |                 |
| Männlich  | 375 / 393 (95%)                                   | 387 / 403 (96%) |
| Weiblich  | 111 / 120 (93%)                                   | 98 / 108 (91%)  |
| <b>Ethnische Zugehörigkeit</b>  |   |                 |
| Kaukasier   | 395 / 421 (94%)                                   | 380 / 400 (95%) |
| Afroamerikanisch/Afrikanisch stämmig/Andere                                   | 91 / 92 (99%)                                     | 105 / 111 (95%) |
| <b>Alter (Jahre)</b>  |   |                 |
| < 50  | 350 / 366 (96%)                                   | 348 / 369 (94%) |
| ≥ 50  | 136 / 147 (93%)                                   | 137 / 142 (96%) |

---

\* Adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn und beurteilt mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von -8%.

† Der Nachweis der Nichtunterlegenheit von DTG + RPV gegenüber CAR bei dem Anteil von Patienten, die als virologische Non-Responder klassifiziert wurden (adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren), erfolgte mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 4%.

N = Anzahl Patienten in jeder Behandlungsgruppe.

CAR = aktuelles antiretrovirales Regime; DTG+RPV = Dolutegravir plus Rilpivirin;

INSTI = Integrase-Hemmer; NNRTI = nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer; PI = Protease-Hemmer

### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien mit Juluca an Kindern und Jugendlichen vor.

### **Pharmakokinetik**

Juluca Tabletten sind bioäquivalent mit Dolutegravir 50 mg Tabletten und Rilpivirin 25 mg Tabletten, die zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Pharmakokinetik von Dolutegravir ist bei gesunden und HIV-infizierten Personen ähnlich. Die Variabilität in der Pharmakokinetik von Dolutegravir ist gering bis mässig. In Studien der Phase 1 an gesunden Probanden lag der studienübergreifende interindividuelle CVb% für AUC und  $C_{max}$  zwischen ~20 und 40% und für  $C_t$  zwischen 30 und 65%. Die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von DTG war bei HIV-infizierten Personen grösser als bei Gesunden. Die intraindividuelle Varianz (CVw%) ist geringer als die interindividuelle Variabilität.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin wurden bei gesunden Probanden sowie bei HIV-1-infizierten Patienten, die zuvor keine antiretroviralen Therapien erhalten hatten, beurteilt. Die systemische Exposition gegenüber Rilpivirin war bei HIV-1-infizierten Patienten generell niedriger als bei gesunden Probanden.

#### *Absorption*

Dolutegravir wird nach oraler Verabreichung rasch absorbiert, mit einer medianen  $T_{max}$  von 2 bis 3 Stunden nach Verabreichung der Tablettenformulierung. Die Linearität der Pharmakokinetik von Dolutegravir ist abhängig von Dosis und Formulierung. Nach oraler Verabreichung von Tablettenformulierungen zeigte Dolutegravir im Allgemeinen eine nichtlineare Pharmakokinetik, wobei die Plasma-Exposition zwischen 2 und 100 mg subproportional zur Dosis ansteigt, während der Anstieg der systemischen Exposition im Bereich zwischen 25 mg und 50 mg dosisproportional erscheint.

Nach oraler Gabe werden die Spitzenkonzentrationen von Rilpivirin im Plasma allgemein innerhalb von 4-5 Stunden erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Dolutegravir oder Rilpivirin wurde nicht bestimmt.

#### *Auswirkungen von Nahrung*

Juluca sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach Einnahme von Juluca zusammen mit Nahrung wurden sowohl Dolutegravir als auch Rilpivirin stärker absorbiert. Mahlzeiten mit mittlerem und hohem Fettgehalt führten zu einer Zunahme der  $AUC_{(0-\infty)}$  von Dolutegravir um etwa 87% und der  $C_{max}$  um etwa 75%. Im Vergleich zur Nüchterngabe kam

es bei Einnahme zusammen mit Mahlzeiten mit mittlerem oder hohem Fettgehalt zu einer Zunahme der  $AUC_{(0-\infty)}$  von Rilpivirin um 57% bzw. 72% und der  $C_{max}$  um 89% bzw. 117%.

Nahrungsmittel erhöhen den Umfang und verlangsamen die Rate der Absorption von Dolutegravir. Die Bioverfügbarkeit von Dolutegravir hängt vom Fettgehalt der Mahlzeit ab: Mahlzeiten mit niedrigem, mittlerem und hohem Fettgehalt erhöhten die  $AUC_{(0-\infty)}$  von Dolutegravir um 33%, 41% bzw. 66%, erhöhten seine  $C_{max}$  um 46%, 52% bzw. 67% und verlängerten seine  $T_{max}$  von 2 Stunden bei Nüchterngabe auf 3, 4 bzw. 5 Stunden. Diese Anstiege sind klinisch nicht signifikant.

Die Exposition gegenüber Rilpivirin war nach Nüchterngabe etwa 40% niedriger als nach Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit mit normaler Kalorienzahl (533 kcal) oder einer hochkalorischen Mahlzeit mit hohem Fettgehalt (928 kcal). Wenn Rilpivirin lediglich mit einer proteinreichen Trinknahrung eingenommen wurde, war die Exposition 50% niedriger als bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit.

### *Distribution*

Nach den Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen wird Dolutegravir in starkem Umfang an humane Plasmaproteine gebunden (ca. 99,3%). Das scheinbare Distributionsvolumen (nach oraler Gabe einer Suspensionsformulierung) wird auf 12,5 l geschätzt. Die Bindung von Dolutegravir an Plasmaproteine war konzentrationsunabhängig. Das Konzentrationsverhältnis der Arzneistoff-bezogenen Radioaktivität in Blut bzw. Plasma lag im Mittel zwischen 0,441 und 0,535, was darauf hindeutet, dass die Assoziation der Radioaktivität mit zellulären Blutbestandteilen minimal ist. Die ungebundene Fraktion von Dolutegravir im Plasma wird bei Gesunden auf ca. 0,2 bis 1,1% geschätzt, bei Personen mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung auf ca. 0,4 bis 0,5%, bei Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung auf 0,8 bis 1,0% und bei HIV-1-infizierten Patienten auf 0,5%.

Dolutegravir ist in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar. Bei 12 therapienaiven Probanden, die 16 Wochen lang ein Regime mit Dolutegravir plus Abacavir/Lamivudin erhielten, betrug die Konzentration von Dolutegravir in der CSF durchschnittlich 15,4 ng/ml in Woche 2 und 12,6 ng/ml in Woche 16, Bereich 3,7 bis 23,2 ng/ml (vergleichbar mit der Plasmakonzentration des ungebundenen Wirkstoffs). Das Konzentrationsverhältnis von Dolutegravir zwischen CSF und Plasma lag im Bereich von 0,11 bis 2,04%. Die Dolutegravir-Konzentrationen in der CSF überstiegen den  $IC_{50}$ -Wert und erklären damit den medianen Rückgang der HIV-1-RNA in der CSF von 2,2 log nach 2 Behandlungswochen und von 3,4 log nach 16 Wochen.

Dolutegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die AUC betrug in der zervikovaginalen Flüssigkeit sowie in Zervikal- und Vaginalgewebe im Steady State 6 bis 10% des Plasmawerts. Im Sperma betrug die AUC 7% und in Rektalgewebe 17% der Plasmawerte im Steady State.

Rilpivirin wird in vitro stark (zu etwa 99,7%) an Plasmaproteine gebunden, insbesondere an Albumin. Die Distribution von Rilpivirin in Kompartimente ausserhalb des Plasmas (z. B. Zerebrospinalflüssigkeit, Genitaltraktsekrete) wurde beim Menschen nicht untersucht.

### *Metabolismus*

Dolutegravir wird hauptsächlich über UGT1A1 metabolisiert, mit einer kleineren CYP3A-Komponente (9,7% der gesamten verabreichten Dosis in einer Massenbilanzstudie beim Menschen). Die im Plasma überwiegend zirkulierende Verbindung ist Dolutegravir; die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs ist jedoch gering (< 1% der Dosis).

In-vitro-Experimente deuten darauf hin, dass Rilpivirin primär einen oxidativen Metabolismus durchläuft, der über das Cytochrom-P450-(CYP)-3A-System vermittelt wird.

### *Elimination*

Dolutegravir weist eine terminale Halbwertszeit von ~14 Stunden und eine scheinbare Clearance (CL/F) von 0,56 l/h auf. 53% Prozent der gesamten oralen Dosis werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. In welchem Umfang es sich dabei um nicht absorbierten Wirkstoff oder um das biliär ausgeschiedene Glucuronidatkonjugat handelt, das im Darmlumen weiter zur Muttersubstanz abgebaut werden kann, ist nicht bekannt. 31% der gesamten oralen Dosis werden im Urin ausgeschieden und setzen sich aus dem Ether-Glucuronid von Dolutegravir (18,9% der Gesamtdosis), dem N-Dealkylierungsmetaboliten (3,6% der Gesamtdosis) und einem aus der Oxidation am Benzolkohlenstoff hervorgehenden Metaboliten (3,0% der Gesamtdosis) zusammen.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rilpivirin liegt bei rund 45 Stunden. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von <sup>14</sup>C-Rilpivirin wurden im Mittel 85% der Radioaktivität in den Fäzes und 6,1% im Urin wiedergefunden. In den Fäzes machte unverändertes Rilpivirin im Durchschnitt 25% der verabreichten Dosis aus. Im Urin wurde unverändertes Rilpivirin nur in Spuren gefunden (< 1% der Gesamtdosis).

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Kinder*

Juluca wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

#### *Ältere Patienten*

Aus der populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen geht kein klinisch relevanter Einfluss des Alters auf die Dolutegravir- oder Rilpivirin-Exposition hervor. Zu Personen über 65 Jahren liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Die Elimination des unveränderten Wirkstoffs über die Niere ist als Ausscheidungsweg von Dolutegravir von geringer Bedeutung. Eine Studie zur Pharmakokinetik von Dolutegravir wurde an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CL_{Kr} < 30$  ml/min) durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CL_{Kr} < 30$  ml/min) und entsprechenden nierengesunden Personen beobachtet. Bei dialysepflichtigen Patienten wurde Dolutegravir nicht untersucht; Unterschiede hinsichtlich der Exposition sind jedoch nicht zu erwarten.

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die renale Elimination von Rilpivirin ist unbedeutend. Daher wird davon ausgegangen, dass die Auswirkungen einer beeinträchtigten Nierenfunktion auf die Elimination von Rilpivirin minimal sind. Da Rilpivirin eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, lässt es sich vermutlich nicht in relevantem Ausmass mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse aus dem Körper entfernen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Dolutegravir und Rilpivirin werden in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

In einer Studie wurden 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) mit 8 passenden lebergesunden Kontrollpersonen verglichen. Die Exposition gegenüber Dolutegravir nach Verabreichung einer Einzeldosis von 50 mg war zwischen den beiden Gruppen ähnlich.

In einer Studie wurden 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A) mit 8 passenden Kontrollen sowie 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) mit 8 passenden Kontrollen verglichen. Die Exposition nach multiplen Dosen von Rilpivirin fiel bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 47% höher und bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 5% höher aus.

Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir oder Rilpivirin wurde nicht untersucht.

### *Polymorphismen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen*

Hinweise darauf, dass sich häufig auftretende Polymorphismen von Arzneimittel metabolisierenden Enzymen in klinisch relevantem Mass auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir auswirken, liegen nicht vor. In einer Metaanalyse der Daten von für pharmakogenomische Untersuchungen in klinischen Studien entnommenen Proben von gesunden Probanden hatten Personen mit UGT1A1-Genotypen, die einen langsamen Dolutegravir-Metabolismus bedingen (n = 7), eine um 32% geringere Dolutegravir-Clearance und eine um 46% höhere AUC als Personen mit Genotypen, die mit einem normalen UGT1A1-vermittelten Metabolismus assoziiert sind (n = 41). Polymorphismen von CYP3A4, CYP3A5 und NR1I2 waren nicht mit Unterschieden hinsichtlich der Pharmakokinetik von Dolutegravir assoziiert.

Es wird nicht erwartet, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin durch Polymorphismen bei Arzneimittel metabolisierenden Enzymen beeinflusst werden.

### *Geschlecht*

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keinen klinisch relevanten Einfluss des Geschlechts auf die Exposition gegenüber Dolutegravir.

Zwischen Frauen und Männern wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Rilpivirin festgestellt.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben keinen klinisch relevanten Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Exposition gegenüber Dolutegravir. Die Pharmakokinetik von Dolutegravir nach einer oralen Einzeldosis war bei japanischen Studienteilnehmern und Studienteilnehmern aus den USA offenbar ähnlich.

Populationspharmakokinetische Analysen von Rilpivirin bei HIV-infizierten Patienten deuteten darauf hin, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition gegenüber Rilpivirin besitzt.

#### *Koinfektion mit dem Hepatitis-B- oder dem Hepatitis-C-Virus*

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keinen klinisch relevanten Einfluss einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus auf die Dolutegravir- oder Rilpivirin-Exposition. Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion waren von Studien mit Juluca ausgeschlossen.

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

Die Gesamt-Rilpivirinexposition nach Einnahme von 25 mg Rilpivirin einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie war während der Schwangerschaft (gleichermaßen im 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon) niedriger als postpartal (siehe Tabelle 7).

Bei Frauen, die 25 mg Rilpivirin einmal täglich im 2. Schwangerschaftstrimenon erhielten, waren die mittleren intraindividuellen Werte in Bezug auf  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  und  $C_{min}$  von Rilpivirin gesamt um 21%, 29% und 35% niedriger als postpartal; im 3. Schwangerschaftstrimenon waren die Werte in Bezug auf  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  und  $C_{min}$  von Rilpivirin gesamt um 20%, 31% und 42% niedriger als postpartal.

*Tabelle 5: Pharmakokinetische Ergebnisse für Gesamt-Rilpivirin nach Verabreichung von 25 mg Rilpivirin einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie im 2. Schwangerschaftstrimenon, im 3. Schwangerschaftstrimenon und postpartal*

| <b>Pharmakokinetik von Rilpivirin gesamt</b><br>(Mittelwert $\pm$ SD, $t_{max}$ : Median [Bereich]) | <b>Postpartal (6-12 Wochen) (n=11)</b> | <b>2. Schwangerschaftstrimenon (n=15)</b> | <b>3. Schwangerschaftstrimenon (n=13)</b> |
|---|--|---|---|
| $C_{min}$ , ng/ml   | 84.0 $\pm$ 58.8                        | 54.3 $\pm$ 25.8                           | 52.9 $\pm$ 24.4                           |
| $C_{max}$ , ng/ml   | 167 $\pm$ 101                          | 121 $\pm$ 45.9                            | 123 $\pm$ 47.5                            |
| $t_{max}$ , h   | 4.00 (2.03 - 25.08)                    | 4.00 (1.00-9.00)                          | 4.00 (2.00-24.93)                         |
| $AUC_{24h}$ , ng·h/m  | 2714 $\pm$ 1535                        | 1792 $\pm$ 711                            | 1762 $\pm$ 662                            |

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Dolutegravir während der Schwangerschaft vor.

### **Präklinische Daten**

#### *Karzinogenese/Mutagenese*

Dolutegravir hat sich *in vitro* in Bakterien- und Säugerzellkulturen sowie *in vivo* im Mikronukleustest an Nagetieren nicht als mutagen oder klastogen erwiesen. In Langzeitstudien an Mäusen und Ratten zeigte sich keine Karzinogenität von Dolutegravir.

Das karzinogene Potential von Rilpivirin wurde mittels oraler Verabreichung über Sonden an Mäuse und Ratten über bis zu 104 Wochen untersucht. Tägliche Dosen von 20, 60 und 160 mg/kg wurden bei Mäusen appliziert und Dosen von 40, 200, 500 und 1'500 mg/kg/Tag bei Ratten. Ein Anstieg der Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen war sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten zu beobachten. Bei Ratten zeigte sich zudem ein Anstieg der Inzidenz von Follikelzelladenomen und/oder -karzinomen der Schilddrüse. Die Gabe von Rilpivirin verursachte bei Mäusen oder Ratten keinen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von anderen benignen oder malignen Neoplasien. Die bei Mäusen und Ratten beobachteten hepatozellulären Befunde werden als nagerspezifisch und mit der Induktion von Leberenzymen assoziiert angesehen. Da beim Menschen kein ähnlicher Mechanismus existiert, sind diese Tumoren für die Anwendung beim Menschen nicht relevant. Die follikelzellulären Befunde werden als rattenspezifisch, mit einer erhöhten Thyroxin-Clearance assoziiert und daher für die Anwendung beim Menschen als nicht relevant angesehen. Unter den niedrigsten getesteten Dosen in den Karzinogenitätsstudien entsprach die systemische Exposition gegenüber Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) dem 21-Fachen (Mäuse) bzw. 3-Fachen (Ratten) der beim Menschen beobachteten Exposition unter der empfohlenen Dosis (25 mg einmal täglich).

Rilpivirin wurde in vitro im Rückmutationstest (Ames), in vitro im Chromosomenaberrationstest in menschlichen Lymphozyten und in vitro im Maus-Lymphom-Test auf Klastogenität, die mit und ohne Vorhandensein eines Stoffwechselaktivierungssystems durchgeführt wurden, negativ getestet. Rilpivirin induzierte in vivo im Mikrokerntest bei Mäusen keine Chromosomenschädigung.

#### *Reproduktionstoxizität*

Dolutegravir hatte bei Ratten in Dosen bis 1'000 mg/kg/Tag, der höchsten untersuchten Dosis (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 33-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen unter einer Dosis von 50 mg), keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Bei Ratten wurde nach Gabe von Rilpivirin-Dosen von bis zu 400 mg/kg/Tag (Dosis, die mit maternaler Toxizität verbunden war) kein Einfluss auf Paarung oder Fertilität festgestellt. Diese Dosis ist mit einer Exposition verbunden, die dem etwa 40-Fachen der Exposition beim Menschen unter der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich entspricht.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Ratten ab Tag 6 bis Tag 17 der Gestation in Dosen bis 1'000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 37,9-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen unter einer Dosis von 50 mg) wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet.

Nach oraler Applikation von Dolutegravir ab Tag 6 bis Tag 18 der Gestation bei trächtigen Kaninchen in Dosen bis 1'000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,56-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen unter einer Dosis von 50 mg) wurde keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen wurden unter einer Dosis von 1'000 mg/kg (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,56-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen unter einer Dosis von 50 mg) maternaltoxische Erscheinungen (verminderte Futteraufnahme, verminderte/keine Ausscheidung von Fäzes/Harn, verminderte Gewichtszunahme) beobachtet.



Tierexperimentelle Studien erbrachten keine Hinweise auf eine relevante Rilpivirin-induzierte Embryo- oder Fetotoxizität oder Wirkung auf die Reproduktionsfunktion. Rilpivirin hat sich bei Ratten und Kaninchen nicht als teratogen erwiesen. Die Exposition beim embryofetalen NOAEL (No Observed Adverse Effects Level) lag bei Ratten 15 Mal und bei Kaninchen 70 Mal höher als die Exposition beim Menschen unter der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten besaß Rilpivirin während der Säugetierzeit oder nach dem Absetzen, wenn die Muttertiere eine Dosis von bis zu 400 mg/kg/Tag erhielten, keinen Einfluss auf die Entwicklung der Nachkommen.

### *Juvenile Toxizität*

In einer Toxizitätsstudie bei juvenilen Ratten führte Dolutegravir zu 2 Todesfällen in der Stillperiode bei einer Dosis von 75 mg/kg/Tag. Die mittlere Gewichtszunahme in dieser Gruppe war in der Stillperiode vermindert und blieb es bei weiblichen Ratten nach dem Abstillen während der ganzen Studiendauer. Die systemische Exposition gegenüber Dolutegravir bei dieser Dosis (basierend auf der AUC) lag ungefähr 17 bis 20x höher als die empfohlene Exposition in der Pädiatrie. Es wurden bei Jungtieren keine neuen Zielorgane identifiziert im Vergleich zu erwachsenen Tieren. Die bei sehr jungen Tieren beobachtete gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir in der Stillperiode kann durch eine Reduktion der Dolutegravir Clearance bei den Jungtieren erklärt werden.

### *Pharmakologische und/oder toxikologische Studien am Tier*

Die Wirkung einer täglichen Langzeitbehandlung mit Dolutegravir in hohen Dosen wurde im Rahmen von Studien zur chronischen Toxizität bei oraler Verabreichung an Ratten (bis zu 26 Wochen) und Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Die wichtigste Wirkung von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit bzw. Reizung bei Ratten und Affen bei Dosen, die, bezogen auf die AUC, zu systemischen Expositionen von ca. dem 30-Fachen bzw. dem 1,2-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf den oralen Verabreichungsweg zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m<sup>2</sup> angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Toxizitätsform. Die GI-Unverträglichkeit bei Affen trat bei einer Dosis auf, die dem 30-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit einem Gewicht von 50 kg) und dem 11-Fachen der mg/m<sup>2</sup>-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Tagesgesamtosis von 50 mg entsprach.

Tierexperimentelle Toxizitätsstudien mit Rilpivirin wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Cynomolgusaffen durchgeführt. Zielorgane und -systeme der Toxizität waren die Nebennierenrinde und die damit zusammenhängende Steroidbiosynthese (Mäuse, Ratten, Hunde, Cynomolgusaffen), die Reproduktionsorgane (weibliche Mäuse, männliche und weibliche Hunde), die Leber (Mäuse, Ratten, Hunde), die Schilddrüse und die Hirnanhangdrüse (Ratten), die Niere (Mäuse, Hunde), das hämatopoetische System (Mäuse, Ratten, Hunde) und das Gerinnungssystem (Ratten).

## **Sonstige Hinweise**

### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### *Lagerungshinweis*

Die Tabletten sind nicht über 30°C und ausser Reichweite von Kindern aufzubewahren.

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

### ***Zulassungsnummer***

66790 (Swissmedic).

### ***Packungen***

Juluca: 30 Filmtabletten (A)

### ***Zulassungsinhaberin***

ViiV Healthcare GmbH, 3053 Münchenbuchsee.

### ***Stand der Information***

September 2018