

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 52 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

Versäumte Dosis

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

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Juluca mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Für Dialysepatienten liegen keine Daten vor; Veränderungen der Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca in der Schwangerschaft ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen nur sehr begrenzte Daten bezüglich der Anwendung von Dolutegravir während der Schwangerschaft vor. Während der Schwangerschaft wurden geringere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet. Eine Empfehlung für Dosis-Anpassungen kann für Juluca nicht gegeben werden. Deshalb wird die Anwendung von Juluca während der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6, 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Richtlinien getroffen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Herz-Kreislaufsystem

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

Opportunistische Infektionen

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

Osteonekrose

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

Patienten mit Hepatitis B oder C

Für Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion liegen keine klinischen Daten vor. Ärzte sollten die aktuellen Leitlinien für das Management von HIV-infizierten Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus koinfiziert sind, beachten. Bei Patienten mit Hepatitis-C-Koinfektion liegen begrenzte Daten vor. Bei Patienten, die mit Dolutegravir und Rilpivirin behandelt wurden und mit Hepatitis C koinfiziert waren, wurden im Vergleich zu nicht koinfizierten Patienten häufiger erhöhte Leberwerte (Grad 1) beobachtet. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberfunktionswerte zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

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

Juluca sollte nicht mit anderen Arzneimitteln, die Dolutegravir oder Rilpivirin enthalten, angewendet werden, außer im Falle einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifabutin (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca in der Schwangerschaft ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen nur sehr begrenzte Daten bezüglich der Anwendung von Dolutegravir während der Schwangerschaft vor. Während der Schwangerschaft wurden bei einer einmal täglichen Einnahme von Dolutegravir oder Rilpivirin zusammen mit einem Hintergrund-Regime geringere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet. In Phase-III-Studien wurde eine geringere Rilpivirin-Exposition, ähnlich wie sie während der Schwangerschaft beobachtet wurde, mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen in Verbindung gebracht. Eine Empfehlung für Dosis-Anpassungen kann für Juluca nicht gegeben werden. Deshalb wird die Anwendung von Juluca während der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2).

Immun-Rekonstitutions-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 Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir und Rilpivirin

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

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

Rilpivirin wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Juluca vermindert werden kann (siehe Tabelle 1). Eine gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (siehe Tabelle 1).

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

Einfluss von Dolutegravir und Rilpivirin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

In vitro inhibiert Dolutegravir den renalen Transporter für organische Kationen 2 (OCT2) und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter 1 (MATE 1). *In vivo* wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2 und MATE1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- und/oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Fampridin [auch als Dalfampridin bekannt], Metformin) (siehe Tabelle 1 und Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

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

In vitro inhibiert Rilpivirin P-gp (IC₅₀ beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie hatte Rilpivirin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es kann jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Rilpivirin die Exposition von anderen durch P-gp transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-gp-Inhibition sind, z. B. Dabigatranetexilat.

Rilpivirin inhibiert *in vitro* den MATE-2K-Transporter mit einem IC₅₀ von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Wechselwirkungstabelle

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

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlung zur Komedikation
Antivirale Wirkstoffe		
Tenofoviridisoproxil/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tenofoviridisoproxil/ Rilpivirin ^{1,2}	Tenofovir ↔ Rilpivirin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Tenofovir AUC ↑ 23 % C _{min} ↑ 24 % C _{max} ↑ 19 %	
Tenofoviralfenamid/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tenofoviralfenamid/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔	
Lamivudin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lamivudin/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	
Entecavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Entecavir/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	
Daclatasvir/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Daclatasvir/Rilpivirin	Daclatasvir ↔ Rilpivirin ↔	
Simeprevir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Simeprevir/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25 % C _{max} ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10 %	

<p>Sofosbuvir/Dolutegravir¹</p> <p>Sofosbuvir/Rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)</p> <p>Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔</p>	<p>Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir/ Dolutegravir¹</p> <p>Ledipasvir/Sofosbuvir/ Rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)</p> <p>Rilpivirin ↔ AUC ↓ 5 % C_{min} ↓ 7 % C_{max} ↓ 3 %</p> <p>Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2 % C_{min} ↑ 2 % C_{max} ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5 % C_{max} ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C_{min} ↑ 10 % C_{max} ↑ 8 %</p>	<p>Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>

Sofosbuvir/Velpatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ribavirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	
Ribavirin/Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	
Andere Wirkstoffe		
<i>Antiarrhythmika</i>		
Digoxin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Digoxin/Rilpivirin ¹	Rilpivirin ↔ Digoxin AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antiepileptika</i>		
Carbamazepin/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Induktoren des Metabolismus können die Plasma-Konzentration von Dolutegravir/Rilpivirin signifikant verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Carbamazepin/Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nicht untersucht. Durch die Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei	Induktoren des Metabolismus können die Plasma-Konzentration von Dolutegravir/Rilpivirin signifikant verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Die gleichzeitige Anwendung

Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Rilpivirin	Carbamazepin wird erwartet. Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	von Juluca zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Azol-Antimykotika</i>		
Ketoconazol/Dolutegravir Ketoconazol/Rilpivirin ^{1,2}	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin AUC ↑ 49 % C _{min} ↑ 76 % C _{max} ↑ 30 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme) Ketoconazol AUC ↓ 24 % C _{min} ↓ 66 % C _{max} ↔ (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirin-Dosis in der Studie)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Dolutegravir Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↑ Nicht untersucht. Kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (Inhibition von CYP3A-Enzymen).	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

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

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

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

<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir ¹	Metformin ↑ AUC ↑ 79 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↑ 66 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels beizubehalten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
Metformin/Rilpivirin ¹	Metformin AUC ↔ C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	
<i>Wirkstoffe gegen Mykobakterien</i>		
Rifampicin/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen)	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Juluca führen. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifampicin/Rilpivirin ^{1,2}	Rilpivirin AUC ↓ 80 % C _{min} ↓ 89 % C _{max} ↓ 69 % (Induktion von CYP3A-Enzymen)	
	Rifampicin AUC ↔ C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	
	25-Desacetylrifampicin AUC ↓ 9 % C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔	

Rifabutin/Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen)	Die gleichzeitige Anwendung vermindert wahrscheinlich signifikant die Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (Induktion von CYP3-Enzymen). Wenn Juluca zusammen mit Rifabutin angewendet wird, sollte für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung einmal täglich eine zusätzliche 25 mg-Tablette von Rilpivirin zur gleichen Zeit wie Juluca eingenommen werden (eine separate Formulierung von Rilpivirin ist für diese Dosisanpassung verfügbar, siehe Abschnitt 4.2).
Rifabutin/Rilpivirin ¹ 300 mg einmal täglich ²	Rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -Desacetyl Rifabutin AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rilpivirin AUC ↓ 42 % C _{min} ↓ 48 % C _{max} ↓ 31 %	
300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rilpivirin AUC ↑ 16 %* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43 %* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich alleine (Induktion von CYP3A-Enzymen).	
Rifapentin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht)	Die gleichzeitige Anwendung kann die Rilpivirin-Plasmakonzentrationen signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Juluca führen (Induktion von CYP3A-Enzymen). Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Rifapentin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin/Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Eine signifikant verminderte Rilpivirin-Plasmakonzentration wird erwartet.	
<i>Anti-Malaria-Arzneimittel</i>		
Artemether/Lumefantrin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Juluca in Kombination mit Artemether/Lumefantrin sollte mit Vorsicht angewendet werden.
Artemether/Lumefantrin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Eine verminderte Rilpivirin-Exposition wird erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	
Atovaquon/Proguanil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atovaquon/Proguanil/ Rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	

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

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

¹ Die Wechselwirkung zwischen Dolutegravir und/oder Rilpivirin und dem Arzneimittel wurden in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Arzneimittelwechselwirkungen sind prognostiziert.

² Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren als der empfohlenen Rilpivirin-Dosis durchgeführt, um den maximalen Effekt auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu beurteilen.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir (ein Bestandteil von Juluca, siehe unten) und zu wirksamen Verhütungsmaßnahmen beraten werden.

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Therapie mit Juluca mit der Patientin besprochen werden.

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft wurden niedrigere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1, 5.2). Die Anwendung von Juluca wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

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

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rilpivirin bei Schwangeren vor.

Die Erfahrung beim Menschen aus einer Beobachtungsstudie über Geburtsausgänge in Botswana zeigt eine geringe Zunahme von Neuralrohrdefekten; 7 Fälle von 3.591 Geburten (0,19 %; 95 % KI: 0,09 %; 0,40 %) bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir-haltige Behandlungsschemata erhielten, verglichen mit 21 Fällen von 19.361 Geburten (0,11 %; 95 % KI: 0,07 %; 0,17 %) bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 - 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 - 0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation).

Ausgewertete Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister von über 600 Frauen, die während der Schwangerschaft Dolutegravir erhielten, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler hin; jedoch reichen diese Daten derzeit nicht aus, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu beurteilen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Dolutegravir überwindet beim Tier nachweislich die Plazentaschranke.

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Dolutegravir-Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin.

Tierexperimentelle Studien mit Rilpivirin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dolutegravir oder Rilpivirin in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Dolutegravir und Rilpivirin in die Milch übergehen. Bei laktierenden Ratten, die 10 Tage nach der Geburt eine orale Einzeldosis von 50 mg/kg Dolutegravir erhielten, wurde Dolutegravir in Konzentrationen in der Milch nachgewiesen, die typischerweise höher waren als im Blut. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Klinische Daten zur Sicherheit von Juluca sind begrenzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die mit der kombinierten Anwendung von Dolutegravir und Rilpivirin bei 513 HIV-1-infizierten Patienten in den Phase-III-Studien (siehe Abschnitt 5.1) als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang stehend erachtet werden, waren Durchfall (2 %) und Kopfschmerzen (2 %).

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

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

einzelnen Wirkstoffen

Systemorganklassen (SOC)	Häufigkeits-Kategorie*	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen Vermindertes Hämoglobin Verminderte Thrombozytenzahl
Erkrankung des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Immun-Rekonstitutions-Syndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern) Erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)
	Häufig	Verminderter Appetit Erhöhte Triglyceride (nüchtern)
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Anormale Träume Depression Schlafstörungen Depressive Verstimmung Angstzustände
	Gelegentlich	Suizidgedanke oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen Schwindel
	Häufig	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erhöhte Pankreasamylase Durchfall
	Häufig	Bauchschmerzen Erbrechen Blähungen Erhöhte Lipase Abdominale Beschwerden Schmerzen im Oberbauch Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Transaminasen (Anstieg der Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartataminotransferase (AST))
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin
	Gelegentlich	Hepatitis
	Selten	Akutes Leberversagen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erschöpfung (Fatigue)
Untersuchungen	Häufig	Anstiege der Kreatin-Phosphokinase (CPK)

* Die Häufigkeiten wurden basierend auf den maximal beobachteten Häufigkeiten festgelegt, die in den gepoolten SWORD-Studien oder Studien mit den einzelnen Wirkstoffen beobachtet wurden.

** Diese Nebenwirkungen wurden durch Überwachung von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeitskategorie „selten“ wurde basierend auf Berichten nach der Markteinführung abgeschätzt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

Der IC₅₀-Wert für Dolutegravir gegen verschiedene Laborisolate lag bei mononukleären Blutzellen (PBMC) bei 0,5 nM und reichte bei MT-4-Zellen von 0,7 nM bis 2 nM. Ähnliche IC₅₀-Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Reihe von 24 HIV-1-Isolaten der Subtypen A, B, C, D, E, F und G sowie Gruppe O betrug der mittlere IC₅₀-Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC₅₀ für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen IC₅₀-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin zeigte *in vitro* eine begrenzte Wirkung gegen HIV-2 mit IC₅₀-Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM.

Des Weiteren zeigte Rilpivirin *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit IC₅₀-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM und primären Isolaten der Gruppe O mit IC₅₀-Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM.

Wirkung von humanem Serum und Serumproteinen

Für Dolutegravir lag in 100 % humanem Serum im Mittel eine proteinbedingte 75-fache Änderung der IC₉₀ vor, was in einer proteinkorrigierten IC₉₀ von 0,064 µg/ml resultierte.

In Gegenwart von 1 mg/ml des sauren Alpha-1-Glycoproteins, 45 mg/ml humanem Serumalbumin bzw. 50 % humanem Serum wurde eine Reduktion der antiviralen Aktivität von Rilpivirin beobachtet, was sich durch mediane IC₅₀-Raten von 1,8 bzw. 39,2 bzw. 18,5 zeigte.

Resistenz

Resistenz in vitro

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

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

Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q und T66I) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen Raltegravir/Elvitegravir) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten zu diesen Primärmutationen hinzukamen (außer an Q148), blieb die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir auf dem Level oder nahe des Levels des

Wildtyps. Bei Viren mit Q148-Mutation wurde mit steigender Anzahl an Sekundärmutationen ein steigender Dolutegravir FC beobachtet. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch in Passage-Experimenten *in vitro* mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. In serieller Passage mit Mutanten des Stammes NL432 mit zielgerichteten Mutationen an N155H oder E92Q wurden keine weiteren Selektionen von Resistenzen beobachtet (FC unverändert um 1). Wurde jedoch die serielle Passage mit Mutanten mit Q148H-Mutation (FC 1) begonnen, akkumulierten verschiedene Raltegravir-assoziierte Sekundärmutationen und in Folge dessen trat ein Anstieg des FC auf Werte > 10 auf.

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

Ausgehend vom HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten sich entwickelten Aminosäure-Mutationen umfassen: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I. Von einer Resistenz gegenüber Rilpivirin wird ausgegangen, wenn die Veränderung (*Fold Change*, FC) des IC₅₀-Wertes über dem biologischen Schwellenwert (biologischer Cut-off, BCO) des Assays liegt.

Resistenz *in vivo*

Bei zwei Patienten, die Dolutegravir plus Rilpivirin erhielten, und bei zwei Patienten, die ihre derzeitige antiretrovirale Therapie (CART) fortsetzten, kam es in den ersten 48 Wochen zu einem bestätigten virologischen Versagen, das ein Abbruchkriterium (CVW) in den gepoolten SWORD-1 (201636) und SWORD-2 (201637) Studien war. Insgesamt elf Patienten, die Dolutegravir plus Rilpivirin erhielten, erfüllten die CVW Kriterien bis Woche 148, siehe Tabelle 3. NNRTI-Resistenz-assoziierte Substitutionen E138E/A und M230M/L wurden bei drei bzw. zwei Patienten zum Zeitpunkt des Absetzens nachgewiesen.

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

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

DTG + RPV / 120	118 (W112)	230 (W112UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	keine	M230M/L (2)
DTG + RPV / 101	4294 (W136)	7247 (W136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* Bei einem Patienten ist der Resistenztest zum Zeitpunkt des virologischen Versagens fehlgeschlagen, daher sind die Details in dieser Tabelle nicht enthalten.
** CVW: Zwei aufeinanderfolgende Viruslastmengen ≥ 50 Kopien/ml ab Baseline (erste Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, zweite Viruslast > 200 Kopien/ml).
*** Der Baseline-Test liefert nur genotypische Daten, keine phänotypischen Daten.

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

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

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

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

Kreuzresistenz

Viren mit zielgerichteten INI-Mutationen

Die Aktivität von Dolutegravir wurde gegen ein Spektrum von 60 INI-resistenten HI-Viren des Typ 1 mit zielgerichteten Mutationen bestimmt (28 mit einzelnen Substitutionen und 32 mit 2 oder mehr Substitutionen). Die einzelnen INI-resistenten Substitutionen T66K, I151L und S153Y führten zu einer mehr als 2-fachen Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Bereich: 2,3-fach bis

3,6-fach gegenüber der Referenz). Kombinationen von Mehrfach-Substitutionen T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R oder K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 und Substitutionen an E138/G140/Q148 zeigten eine mehr als 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Bereich: 2,5-fach bis 21-fach gegenüber der Referenz).

Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen

Bei einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit Aminosäure-Substitution an RT-Positionen, die mit einer NNRTI-Resistenz assoziiert sind, einschließlich den am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin eine antivirale Wirkung ($FC \leq BCO$) gegen 64 der 67 Stämme (96 %). Die einzelnen, mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin assoziierten Aminosäure-Substitutionen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Substitution allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Unter Berücksichtigung aller verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten haben folgende Aminosäuren, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, wahrscheinlich einen Einfluss auf die Wirkung von Rilpivirin: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I oder M230L.

Rekombinante klinische Isolate

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

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

Nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte erwachsene Patienten

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

Effekte auf das Elektrokardiogramm

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wechsels von einem antiretroviralen Regime (bestehend aus 2 NRTIs plus entweder einem INI, einem NNRTI oder einem PI) auf ein Regime aus 2 antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus 50 mg Dolutegravir und 25 mg Rilpivirin wurde in 2 identischen, randomisierten, unverblindeten, multizentrischen Nichtunterlegenheits-Studien, SWORD-1 (201636) und SWORD-2 (201637), mit parallelen Gruppen über 48 Wochen evaluiert. Patienten wurden

eingeschlossen, wenn sie auf ihrem ersten oder zweiten antiretroviralen Regime ohne vorheriges virologisches Versagen waren, keine vermuteten oder bekannten Resistenzen gegen antiretrovirale Arzneimittel aufwiesen und vor dem Screening mindestens 6 Monate stabil viral supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, entweder ihr aktuelles antiretrovirales Regime fortzuführen oder auf ein Arzneimittelregime aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus einmal täglich Dolutegravir plus Rilpivirin zu wechseln. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt der SWORD-Studien war der Anteil an Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der gepoolten Analyse waren die Charakteristika zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, mit einem medianen Alter der Patienten von 43 Jahren (28 % 50 Jahre und älter; 3 % 65 Jahre und älter), 22 % weiblich, 20 % nicht kaukasischer Abstammung und 77 % gehörten der CDC-Klasse A an. Die mediane CD4⁺-Zellzahl lag bei ca. 600 Zellen pro mm³, wobei 11 % eine CD4⁺-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm³ hatten. In den gepoolten Analysen erhielten 54 %, 26 % bzw. 20 % der Patienten vor der Randomisierung einen NNRTI, PI oder INI als ihre dritte Komponente zu Baseline.

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

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

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

	Gepoolte Daten aus SWORD-1 und SWORD-2***	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	CAR N = 511 n (%)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Behandlungsunterschied*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Virologisches Nicht-Ansprechen**	3 (< 1 %)	6 (1 %)
<u>Gründe</u>		
Daten im Untersuchungsfenster nicht < 50 Kopien/ml	0	2 (< 1 %)
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Abbruch aus anderen Gründen während nicht < 50 Kopien/ml	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Wechsel der ART	0	1 (< 1 %)
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Gründe</u>		
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen	7 (1 %)	16 (3 %)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster aber weiterhin in der Studie	0	1 (< 1 %)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Kovariablen zu Studienbeginn	n/N (%)	n/N (%)

Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)		
< 350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥ 350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
Dritte Behandlungsklasse zu Baseline		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
Geschlecht		
Männlich	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Weiblich	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasische Abstammung	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroamerikanische/Afrikanische Abstammung/Andere	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
Alter (Jahre)		
< 50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥ 50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)
<p>* Adjustiert für Baseline-Stratifizierungsfaktoren und unter Anwendung einer Nichtunterlegenheitsspanne von -8 % ausgewertet.</p> <p>** Nichtunterlegenheit von Dolutegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR konnte für den Anteil der Patienten, die als virologische Non-Responder klassifiziert wurden, basierend auf einer Nichtunterlegenheitsspanne von 4 % gezeigt werden. Adjustierter Unterschied (95 % KI) -0,6 (-1,7; 0,6).</p> <p>*** Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stehen im Einklang mit denen der individuellen Studien. Die Unterschiede am Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt von < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 erfüllten (basierend auf dem Snapshot-Algorithmus), waren für DTG + RPV versus CAR -0,6 (95 % KI: -4,3; 3,0) für SWORD-1 und 0,2 (95% KI: -3,9; 4,2) für SWORD-2, bei einer vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsspanne von -10 %.</p> <p>N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm CAR = fortgeführtes antiretrovirales Regime; DTG + RPV = Dolutegravir plus Rilpivirin; INI = Integrase-Inhibitor; NNRTI = Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI = Protease-Inhibitor</p>		

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

Einfluss auf die Knochen

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin in der Schwangerschaft vor. Rilpivirin in Kombination mit einem Hintergrundregime wurde in klinischen Studien bei 19 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons und nach der Geburt untersucht. Die pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die Gesamtexposition (AUC) von Rilpivirin als Teil eines antiretroviralen Regimes während der Schwangerschaft ca. 30 % niedriger war

als nach der Geburt (6 bis 12 Wochen). 10 der 12 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren am Ende der Studie supprimiert; bei den anderen 2 Patientinnen wurde nach der Geburt ein Anstieg der Viruslast beobachtet, für eine Patientin vermutlich aufgrund nicht optimaler Adhärenz. Bei keinem der 10 Neugeborenen der Mütter, die die Studie abschlossen und für die der HIV-Status verfügbar war, fand eine Mutter-Kind-Übertragung statt. Im Vergleich zum Sicherheitsprofil von Rilpivirin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gab es keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse.

Auf Basis begrenzter Daten von einer kleinen Anzahl an Frauen, die einmal täglich 50 mg Dolutegravir in Kombination mit einem Hintergrundregime erhielten, war die Gesamtexposition (AUC) von Dolutegravir während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft um 37 % und während des dritten Trimenons um 29 % niedriger als nach der Geburt (6 bis 12 Wochen). 27 der 29 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren am Ende der Studie supprimiert. Es wurde keine Mutter-Kind-Übertragung beobachtet. Während bei 24 Kleinkindern bestätigt wurde, dass sie nicht infiziert waren, konnte dies bei 5 Kleinkindern aufgrund unvollständiger Untersuchungen nicht bestimmt werden, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Resorption

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

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

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

Verteilung

Basierend auf *In-vitro*-Daten weist Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung auf (> 99 %). Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen bei HIV-infizierten Patienten 17 l bis 20 l. Die Bindung von Dolutegravir an Plasmaproteine ist unabhängig von der Dolutegravir-Konzentration. Das Konzentrationsverhältnis Gesamtblut zu Plasma der Arzneistoff-bezogenen Radioaktivität lag im Mittel zwischen 0,441 und 0,535, was darauf hinweist, dass die Bindung der Radioaktivität an zelluläre Blutbestandteile minimal ist. Der ungebundene Anteil von Dolutegravir im Plasma ist bei niedrigen Serumalbuminkonzentrationen (< 35 g/l) erhöht, wie bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung gezeigt.

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

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

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

Biotransformation

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

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

Elimination

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

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Rilpivirin beträgt ca. 45 Stunden. Nach Einnahme einer Einzeldosis von ¹⁴C-Rilpivirin konnten durchschnittlich 85 % der Radioaktivität in den Faeces und 6,1 % im Urin gefunden werden. In den Faeces lag der Anteil des unveränderten Rilpivirin bei durchschnittlich 25 % der eingenommenen Dosis. Nur Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1 % der Dosis) wurden im Urin festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Kinder

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

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

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Für Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Juluca mit Vorsicht angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein können. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler

Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Juluca mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Juluca wurde nicht bei Dialyse-Patienten untersucht. Da Dolutegravir und Rilpivirin in hohem Maße proteingebunden vorliegen, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitte 4.2).

Leberfunktionsstörung

Dolutegravir und Rilpivirin werden in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad B) angewendet und mit Kontrolldaten von 8 gesunden Studienteilnehmern verglichen. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet.

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

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

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

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

Schwangerschaft und postpartale Phase

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin in der Schwangerschaft vor. In begrenzten Daten einer kleinen Anzahl von Frauen in der IMPAACT-Studie P1026, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft einmal täglich 50 mg Dolutegravir erhielten, waren die mittleren intraindividuellen Werte für C_{max} , AUC_{24h} und C_{24h} des Gesamt-Dolutegravirs 26 %, 37 % bzw. 51 % niedriger als nach der Geburt; während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte für C_{max} , AUC_{24h} und C_{min} 25 %, 29 % bzw. 34 % niedriger als nach der Geburt (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.6).

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

Schwangerschaft waren die Werte für C_{max} , AUC_{24h} und C_{min} 20 %, 31 % bzw. 42 % niedriger als nach der Geburt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Dolutegravir war in *In-vitro*-Tests an Bakterien und Säugerzellkulturen sowie *in vivo* im Mikronukleus-Test an Nagetieren nicht mutagen oder klastogen. In Langzeitstudien an der Maus und der Ratte war Dolutegravir nicht karzinogen.

Rilpivirin war im *In-vitro*-Ames-Reverse-Mutations-Test und im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Klastogenitätstest sowohl mit als auch ohne Zugabe eines Stoffwechselaktivierungssystems negativ. Rilpivirin induzierte *in vivo* im Mikronukleustest bei Mäusen keine Chromosomenschädigung. In Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigte Rilpivirin ein karzinogenes Potential in diesen Spezies, was jedoch als nicht relevant für den Menschen erachtet wird.

Reproduktionstoxikologische Studien

Dolutegravir hatte in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag, der höchsten getesteten Dosis (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 33-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg) keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen von Tag 6 bis Tag 17 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 38-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg).

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen von Tag 6 bis Tag 18 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich wurde keine Toxizität oder Teratogenität beobachtet (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,56-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg). Bei Kaninchen wurde bei 1.000 mg/kg (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,56-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg) maternale Toxizität beobachtet (verminderte Futteraufnahme, verminderte/keine Ausscheidung von Faeces/Harn, verminderte Gewichtszunahme).

Tierexperimentelle Studien mit Rilpivirin haben keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität oder eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfunktion ergeben. Es zeigte sich keine Teratogenität von Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen. Die Expositionen des embryo-fetalen *No-Observed-Adverse-Effect-Levels* (NOAEL) bei Ratten und Kaninchen waren 15- bzw. 70-fach höher als die Exposition bei Menschen bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich.

Toxizität nach wiederholter Anwendung

Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit hohen täglichen Dosen von Dolutegravir wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, 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 die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m² angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 30-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 11-Fachen der mg/m²-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Dosis von 50 mg entsprach.

Bei Nagern wurde Lebertoxizität beobachtet, die mit einer Induktion von Leberenzymen assoziiert war. Bei Hunden wurden Cholestase-ähnliche Effekte beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

09/2020

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