

## Juluca

▼ MR EF

### GlaxoSmithKline

Filmdragerad tablett 50 mg/25 mg

(Rosa, ovala, bikonvexa tabletter, cirka 14 x 7 mm, präglade med "SV J3T" på ena sidan.)

Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer.

### Aktiva substanser:

Dolutegravir

Rilpivirin

### ATC-kod:

J05AR21

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-01-23*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## **Indikationer**

Juluca är avsett som behandling av humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) hos vuxna som är välkontrollerade (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) med stabil antiretroviral behandling sen minst sex månader tillbaka utan tidigare virologisk svikt och utan känd eller misstänkt resistens mot någon icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare (NNRTI) eller integrashämmare (se avsnitt Farmakodynamik).

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Samtidig administrering med följande läkemedel:

- dofetilid
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin, rifapentin
- protonpumpshämmare, såsom omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- systemiskt dexametason, med undantag för behandling med enstaka dos
- johannesört (*Hypericum perforatum*).

## **Dosering**

Juluca ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

### *Dosering*

Rekommenderad dos av Juluca är en tablett en gång dagligen. Juluca måste tas i samband med måltid (se avsnitt Farmakokinetik).

Separata beredningar med dolutegravir och rilpivirin finns att tillgå om det finns behov av att sätta ut eller justera dosen av någon av de aktiva substanserna (se avsnitt Interaktioner). I sådana fall ska läkaren hänvisas till produktresumén för de läkemedlen.

*Missade doser:* Om patienten missar en dos Juluca, ska patienten ta Juluca snarast möjligt tillsammans med mat, om det inte är dags för nästa dos inom 12 timmar. Om nästa dos ska tas inom 12 timmar ska patienten inte ta den missade dosen utan fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 4 timmar efter att ha tagit Juluca ska en ny tablett tas tillsammans med mat. Om patienten kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit Juluca, behöver patienten inte ta en ny dos förrän det är dags för nästa planerade dos.

*Äldre:* Data om användning av Juluca hos patienter från 65 års ålder är begränsade. Det finns inga belegg för att äldre patienter behöver en annan dos än övriga vuxna patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

*Nedsatt njurfunktion:* Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttlig njurfunktionsnedsättning. Vid allvarlig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt ska kombinationen av Juluca och en stark CYP3A-hämmare endast användas om

nyttan överväger risken. Det finns inga data för patienter som genomgår dialys, även om förändringar i farmakokinetik inte förväntas hos denna population (se avsnitt Farmakokinetik).

*Nedsatt leverfunktion:* Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A eller B). Juluca ska användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga från patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) och därför rekommenderas inte Juluca till dessa patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

*Pediatrik population:* Säkerhet och effekt för Juluca till barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns i avsnitt Farmakokinetik, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

*Graviditet:* Säkerhet och effekt för Juluca vid graviditet har ännu inte fastställts. Begränsad data finns tillgänglig för användning av dolutegravir under graviditet. Lägre exponering av dolutegravir och rilpivirin har observerats under graviditet. Ingen rekommendation avseende dosjustering kan ges för Juluca. Användning av Juluca rekommenderas därför inte vid graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet, Graviditet, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

### *Administreringsätt*

Oral användning

Juluca måste tas peroralt, en gång dagligen i **samband med måltid** (se avsnitt Farmakokinetik). Den filmdragerade tabletten bör sväljas hel med vatten och inte tuggas eller krossas.

## **Varningar och försiktighet**

### *Överföring av hiv*

Effektiv viral suppression med antiretrovirala läkemedel har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

### *Överkänslighetsreaktioner*

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats vid behandling med dolutegravir, i form av hudutslag, konstitutionella symtom och ibland organdysfunktion, däribland allvarliga leverreaktioner. Juluca bör omedelbart sättas ut vid tecken eller symtom på överkänslighetsreaktioner (inklusive, men inte uteslutande, svåra hudutslag eller utslag i kombination med förhöjda leverenzymvärden, feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, ansiktsödem, eosinofili och angioödem). Kliniskt status, inklusive leveraminotransferaser och bilirubin ska monitoreras. Dröjsmål med att avbryta behandlingen med Juluca efter en överkänslighetsreaktion kan leda till en livshotande allergisk reaktion.

### *Kärl och hjärta*

Supraterapeutiska doser av rilpivirin (75 och 300 mg en gång dagligen) har förknippats med förlängning av QTc-intervallet på elektrokardiogram (EKG) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik). Den rekommenderade dosen på 25 mg rilpivirin en gång dagligen är inte förknippad med någon kliniskt betydelsefull effekt på QTc. Juluca ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel med känd risk för torsade de pointes.

### *Opportunistiska infektioner*

Patienter ska informeras om att Juluca inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av dessa hiv-associerade sjukdomar.

### *Osteonekros*

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (inklusive kortikosteroidanvändning, bifosfonater, alkoholkonsumtion, grav immunosuppression, högre BMI) har fall av osteonekros rapporterats hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART (kombinerad antiretroviral behandling). Patienterna ska uppmanas att söka vård om de får ledvärk eller ledsmärtor, stela leder eller svårigheter att röra sig.

### *Patienter med hepatit B eller C*

Det saknas kliniska data på patienter med samtidig hepatit B-infektion. Läkare hänvisas till gällande behandlingsriktlinjer för hantering av hiv-infektion hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B-virus. Det finns en begränsad mängd data på patienter med samtidig hepatit C-infektion. Hos patienter med samtidig hepatit C-infektion som behandlades med dolutegravir och rilpivirin observerades en högre incidens av förhöjda levervärden (grad 1) än hos patienter utan sådan samtidig infektion. Kontroll av levervärden rekommenderas för patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion.

### *Interaktioner med andra läkemedel*

Juluca ska inte administreras tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv (se avsnitt Interaktioner).

Juluca ska inte administreras samtidigt som H<sub>2</sub>-receptorantagonister. Sådana läkemedel bör administreras 12 timmar före eller 4 timmar efter Juluca (se avsnitt Interaktioner).

Juluca ska inte administreras samtidigt med antacida. Sådana läkemedel bör administreras 6 timmar före eller 4 timmar efter Juluca (se avsnitt Interaktioner).

Kalcium- eller järntillskott, eller multivitaminer ska administreras samtidigt som Juluca, i samband med måltid. Om kalcium- eller järntillskott, eller multivitaminer inte kan tas samtidigt med Juluca rekommenderas sådana preparat att administreras 6 timmar före eller 4 timmar efter intag av Juluca (se avsnitt Interaktioner).

Dolutegravir höjer koncentrationen av metformin. Dosjustering av metformin bör övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av Juluca och metformin för att upprätthålla glykemisk kontroll (se avsnitt Interaktioner). Metformin utsöndras renalt och det är därför viktigt att övervaka njurfunktionen vid samtidig administrering av Juluca. Denna kombination kan öka risken för laktatacidos hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (stadium 3a kreatininclearance [CrCl] 45-59 ml/min) och ett försiktigt förhållningssätt rekommenderas. Minskning av metformindosen bör starkt övervägas.

Juluca ska inte tas tillsammans med andra läkemedel som innehåller dolutegravir eller rilpivirin, med undantag för samtidig administrering av rifabutin (se avsnitt Interaktioner).

### *Graviditet*

Säkerhet och effekt för Juluca vid graviditet har ännu inte fastställts. Det finns begränsad mängd data från användning av dolutegravir under graviditet. Minskad exponering av dolutegravir och rilpivirin observerades när de togs en gång dagligen, tillsammans med bakgrundsbehandling, under graviditet. I fas 3-studier har minskad exponering av rilpivirin, liknande den som ses under graviditet, associerats med en ökad risk för virologisk svikt. Ingen rekommendation avseende dosjustering kan ges för Juluca. Användning av Juluca under graviditet rekommenderas därför inte (se avsnitt Graviditet, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-infekterade patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar vid tiden för initiering av kombinerad antiretroviral behandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion uppstå mot asymtomatiska eller rester av opportunistiska patogener och orsaka ett allvarligt kliniskt tillstånd eller försämring av symtom. Generellt har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter initiering av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mycobakterieinfektioner och *pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling inledas om nödvändigt. Autoimmuna sjukdomar (tex Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i anslutning till immunreakivering, men rapporterad tid till uppkomst är mer variabel och sådana händelser kan inträffa månader efter behandlingsstart.

### *Hjälpämnen*



Juluca innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **Interaktioner**

Juluca är avsett att användas som en fullständig behandling av hiv-1-infektion och ska inte administreras samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv. Därför ingår inte information om läkemedelsinteraktioner med andra antiretrovirala läkemedel. Juluca innehåller dolutegravir och rilpivirin och därför gäller alla interaktioner som identifierats med dessa aktiva substanser också för Juluca. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### *Effekter av andra läkemedel på dolutegravirs och rilpivirins farmakokinetik*

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT) 1A1. Dolutegravir är också substrat för UGT1A3, UGT1A9, cytokrom P450 (CYP) 3A4, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP); därför kan läkemedel som inducerar dessa enzymer sänka plasmakoncentrationen av dolutegravir och reducera den terapeutiska effekten av dolutegravir (se tabell 1). Samtidig administrering av Juluca och andra läkemedel som hämmar dessa enzymer kan höja plasmakoncentrationen av dolutegravir (se tabell 1).

Absorptionen av dolutegravir minskas av vissa syrahämmande läkemedel (se tabell 1).

Rilpivirin metaboliseras främst via CYP3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan därför påverka clearance av rilpivirin (se avsnitt Farmakokinetik). Samtidig administrering av Juluca och läkemedel som inducerar CYP3A kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av rilpivirin, och därmed reducera den terapeutiska effekten av Juluca (se tabell 1). Samtidig administrering av Juluca med läkemedel som hämmar CYP3A kan ge höjda plasmakoncentrationer av rilpivirin (se tabell 1).

Samtidig administrering av Juluca med läkemedel som ökar gastriskt pH kan leda till sänkt plasmakoncentration av rilpivirin, och därmed potentiellt reducera den terapeutiska effekten av Juluca.

### *Effekter av dolutegravir och rilpivirin på andra läkemedels farmakokinetik*

Baserat på *in vivo*- och/eller *in vitro*-data förväntas dolutegravir inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för något av de viktigaste enzymerna eller transportproteinerna såsom CYP3A4, CYP2C9 och P-gp (för mer information, se avsnitt Farmakokinetik).

*In vitro* hämmade dolutegravir OCT2 (renal organic cation transporter 2) och MATE-1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1). *In vivo* sågs en minskning av kreatininclearance med 10-14 % (utsöndringsfraktionen är beroende av OCT2- och MATE-1-transport) hos patienterna. *In vivo* kan dolutegravir höja plasmakoncentrationen av läkemedel vars utsöndring är beroende av OCT2 eller MATE-1 (t.ex. dofetilid och metformin) (se tabell 1 och avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

*In vitro* hämmade dolutegravir de renala upptagstransportörerna, organiska anjontransportörerna (OAT)1 och OAT3. Baserat på avsaknaden av effekt på *in vivo*-farmakokinetiken för OAT-substratet tenofovir är hämning av OAT1 *in vivo* osannolik. Hämning av OAT3 har inte studerats *in vivo*. Dolutegravir kan eventuellt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av OAT3.

Det är inte troligt att rilpivirin 25 mg en gång dagligen har någon kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen av läkemedel som metaboliseras via CYP-enzymmer.

Rilpivirin hämmar P-gp *in vitro* ( $IC_{50}$  är 9,2  $\mu$ M). I en klinisk studie påverkade inte rilpivirin farmakokinetiken signifikant för digoxin. Det kan emellertid inte helt uteslutas att rilpivirin kan öka exponeringen för andra läkemedel som transporteras av P-gp och som är känsligare för hämning av P-gp i tarmen, t.ex. dabigatranetexilat.

Rilpivirin hämmar transportören MATE-2K *in vitro* med ett  $IC_{50}$  på <2,7 nM. De kliniska konsekvenserna av detta fynd är för närvarande inte kända.

### *Interaktionstabell*

Valda fastställda och teoretiska interaktioner mellan dolutegravir, rilpivirin och samtidigt administrerade läkemedel redovisas i tabell 1.

(Ökningar visas med "↑", minskningar med "↓", ingen förändring med "↔", arean under koncentration vs. tid-kurvan med "AUC", maximal observerad koncentration med " $C_{max}$ ", koncentration i slutet av doseringsintervall med " $C_{\tau}$ ").

**Tabell 1: Läkemedelsinteraktioner**

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<b>Antivirala aktiva substanser</b>		
Tenofovirdisoproxil/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{max}$ ↓ 3 % $C_{\tau}$ ↑ ↓ %	Ingen dosjustering krävs
Tenofovirdisoproxil/ rilpivirin <sup>1, 2</sup>	Tenofovir ↔ Rilpivirine AUC ↔ $C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔ Tenofovir AUC ↑ 23% $C_{min}$ ↑ 24% $C_{max}$ ↑ 19%	
Tenofoviralafenamid/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.

Tenofoviralfenamid/ rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin ↔	
Lamivudin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Lamivudin/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	
Entecavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Entecavir/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	
Boceprevir/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 %	Ingen dosjustering krävs.
Boceprevir/ rilpivirin	Boceprevir ↔ (Historiska kontroller).  Rilpivirin ↑ (Har inte studerats, hämning av CYP3A-enzym)	
Daclatasvir/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 %	Ingen dosjustering krävs.
	Daclatasvir ↔	

Daclatasvir/ rilpivirin	Rilpivirin ↔	
Simeprevir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Simeprevir/rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ $C_{\min}$ ↑ 25 % $C_{\max}$ ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ $C_{\min}$ ↔ $C_{\max}$ ↑ 10 %	
Sofosbuvir/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Sofosbuvir/rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ $C_{\min}$ ↔ $C_{\max}$ ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ $C_{\max}$ ↑ 21 % Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ $C_{\max}$ ↔	

Ledipasvir/sofosbuvir /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Ledipasvir/sofosbuvir /rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>min</sub> ↓ 7 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>min</sub> ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↑ 1 % Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5 % C <sub>max</sub> ↓ 4 % Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C <sub>min</sub> ↑ 10 % C <sub>max</sub> ↑ 8 %	
Sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	

	<p>Sofosbuvir ↔  AUC ↔  C<sub>max</sub> ↔  Sofosbuvirmetabolit  GS-331007 ↔  AUC ↔  C<sub>min</sub> ↔  C<sub>max</sub> ↔  Velpatasvir ↔  AUC ↔  C<sub>min</sub> ↔  C<sub>max</sub> ↔</p>	
Ribavirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin/rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	
<b>Andra aktiva substanser</b>		
<i>Antiarytmika</i>		
Dofetilid/dolutegravir	Dofetilid ↑ Har inte studerats. Potentiell ökning via hämning av OCT2-transportör.	Samtidig administrering av dolutegravir och dofetilid är kontraindicerad på grund av risken för livshotande toxicitet orsakad av höga



		dofetilidkoncentrationer (se avsnitt Kontraindikationer).
Digoxin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Digoxin/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin ↔  Digoxin AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Antiepileptikum</i>		
Karbamazepin/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Metabola inducerare kan signifikant minska plasmakoncentrationen av
Karbamazepin/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymen).	dolutegravir/rilpivirin, med reducerad terapeutisk effekt av Juluca som följd. Samtidig administrering av Juluca med sådana metabola inducerare är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
	Dolutegravir ↓	

<p>Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital/ dolutegravir</p>	<p>Har inte studerats. Minskning förväntas på grund av induktion av UGT1A1 och CYP3A-enzymerna, minskad exponering liknande den som observerades med karbamazepin förväntas.</p>	<p>Metabola inducerare kan signifikant minska plasmakoncentrationen av dolutegravir/rilpivirin, med reducerad terapeutisk effekt som följd. Samtidig administrering av Juluca med sådana metabola inducerare är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).</p>
<p>Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital/ rilpivirin</p>	<p>Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikanta minskningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymerna).</p>	<p>Metabola inducerare är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).</p>
<p><i>Antimykotika (azoler)</i></p>		
<p>Ketokonazol/ dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)</p>	<p>Ingen dosjustering krävs.</p>
<p>Ketokonazol/ rilpivirin 1,2</p>	<p>Rilpivirin AUC ↑ 49 % C<sub>min</sub> ↑ 76 % C<sub>max</sub> ↑ 30 % (hämning av CYP3A-enzymerna).</p>	<p>Ingen dosjustering krävs.</p>

	<p>Ketokonazol  AUC ↓ 24 %  C<sub>min</sub> ↓ 66 %  C<sub>max</sub> ↔  (induktion av CYP3A  på grund av hög  rilpivirindos i studien).</p>	
<p>Flukonazol  Itrakonazol  Isavukonazol  Posakonazol  Vorikonazol/  dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↔  (Har inte studerats)</p>	<p>Ingen dosjustering  krävs.</p>
<p>Flukonazol  Itrakonazol  Isavukonazol  Posakonazol  Vorikonazol/  rilpivirin</p>	<p>Rilpivirin ↑  Har inte studerats.  Kan höja plasmakoncentrationen av  rilpivirin (hämning av  CYP3A-enzymen).</p>	
<p><i>Örtpreparat</i></p>		
<p>Johannesört/  dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓  Har inte studerats.  Minskning förväntas  på grund av induktion  av UGT1A1 och  CYP3A-enzymen, en  liknande reduktion i  exponering som</p>	<p>Samtidig  administrering kan  orsaka signifikant  minskning av plasma  koncentrationen av  rilpivirin. Detta kan  leda till reducerad  terapeutisk effekt av</p>

Johannesört/rilpivirin	<p>observerades med karbamazepin förväntas.</p> <p>Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymen).</p>	<p>Juluca. Samtidig administrering av Juluca och johannesört är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).</p>
<i>Protonpumpshämmare</i>		
<p>Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ dolutegravir</p> <p>Omeprazol/rilpivirin<sup>1,2</sup></p>	<p>Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)</p> <p>Rilpivirin AUC ↓ 40 % C<sub>min</sub> ↓ 33 % C<sub>max</sub> ↓ 40 % (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).</p> <p>Omeprazol AUC ↓ 14 %</p>	<p>Samtidig administrering kan orsaka signifikant minskning av plasma koncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till reducerad terapeutisk effekt av Juluca. Samtidig administrering av Juluca med protonpumpshämmare är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).</p>

<p>Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ rilpivirin</p>	<p><math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↓ 14 %</p> <p>Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrati onen av rilpivirin förväntas (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).</p>	
<p><i>H<sub>2</sub>-recepterantagonister</i></p>		
<p>Famotidin Cimetidin Nizatidin Ranitidin/dolutegravir</p> <p>Famotidin/rilpivirin<sup>1,2</sup> 40 mg enstaka dos tagen 12 timmar före rilpivirin</p> <p>Famotidin/rilpivirin<sup>1,2</sup> 40 mg enstaka tagen 2 timmar före rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)</p> <p>Rilpivirin AUC ↓ 9 % <math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Rilpivirin AUC ↓ 76 % <math>C_{min}</math> NA <math>C_{max}</math> ↓ 85 %</p>	<p>Kombinationen Juluca och H<sub>2</sub>-receptorantag onister ska användas med särskild försiktighet. Endast H 2-receptorantagoniste r som kan doseras en gång dagligen ska användas.</p> <p>H<sub>2</sub>-receptorantagonis ter ska tas väl avskilt i tid från administrering av</p>

<p>Famotidin/rilpivirin<sup>1,2</sup> 40 mg enstaka tagen 4 timmar efter rilpivirin</p> <p>Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ rilpivirin</p>	<p>(minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).</p> <p>Rilpivirin AUC ↑ 13 % C<sub>min</sub> NA C<sub>max</sub> ↑ 21 %</p> <p>Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrati onen av rilpivirin förväntas (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).</p>	<p>Juluca (minst 4 timmar efter eller 12 timmar före)</p>
<p><i>Antacida och kosttillskott</i></p>		
<p>Antacida (t.ex. aluminium magnesiumhydroxid, och/eller kalciumkarbonat)/ dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Antacida (t.ex. aluminium magnesiumhydroxid,</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C<sub>max</sub> ↓ 72 % C<sub>24</sub> ↓ 74 % (Komplex som binder till flervärda joner).</p> <p>Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning</p>	<p>Kombinationen Juluca och antacida ska användas med särskild försiktighet. Antacida ska tas väl avskilt i tid från administrering av Juluca (minst 6 timmar före eller 4 timmar efter).</p>

och/eller kalciumkarbonat)/ rilpivirin	av plasmakoncentrati onen av rilpivirin förväntas (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).	
Kalciumtillskott/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplex som binder till flervärda joner).	Kombinationen Juluca och kosttillskott ska användas med särskild försiktighet. Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer ska administreras samtidigt som Juluca i samband med måltid.
Järntillskott/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplex som binder till flervärda joner).	Om kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer inte kan tas samtidigt som Juluca och måltid ska dessa supplements tas väl avskilt i tid från administrering av Juluca (minst 6 timmar före eller 4 timmar efter).
Multivitaminer/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Komplex som binder till flervärda joner).	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 %	Ingen dosjustering krävs.

Prednison/rilpivirin	$C_{max} \uparrow 6 \%$ $C\tau \uparrow 17 \%$ Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	
Dexametason/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Samtidig administrering kan orsaka signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till reducerad terapeutisk effekt av Juluca.
Dexametason/ rilpivirin (systemiskt, förutom vid användning av enstaka dos)	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Dosberoende minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymen).	Samtidig administrering av Juluca med systemiskt dexametason är kontraindicerad (med undantag av enstaka dos) se avsnitt Kontraindikationer. Alternativ ska övervägas, särskilt vid långtidsanvändning.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/ dolutegravir <sup>1</sup>	Metformin ↑	Dosjustering av metformin ska övervägas vid



Metformin/rilpivirin <sup>1</sup>	<p>AUC ↑ 79 %  C<sub>min</sub> NA  C<sub>max</sub> ↑ 66 %</p> <p>Metformin  AUC ↔  C<sub>min</sub> NA  C<sub>max</sub> ↔</p>	insättning och utsättning av samtidig administrering av Juluca och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas vid samtidig administrering av dolutegravir på grund av den ökade risken för laktatacidos hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion på grund av ökad metforminkoncentration (avsnitt Varningar och försiktighet).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 %	Samtidig administrering kan orsaka signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin. Detta

<p>Rifampicin/rilpivirin<sup>1,2</sup></p>	<p>(induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)</p> <p>Rilpivirin  AUC ↓ 80 %  C<sub>min</sub> ↓ 89 %  C<sub>max</sub> ↓ 69 %</p> <p>(induktion av CYP3A-enzymerna).</p> <p>Rifampicin  AUC ↔  C<sub>min</sub> NA  C<sub>max</sub> ↔</p> <p>25-desacetyl-rifampicin  AUC ↓ 9 %  C<sub>min</sub> NA  C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>kan leda till reducerad terapeutisk effekt av Juluca. Samtidig administrering av Juluca med rifampicin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).</p>
<p>Rifabutin/dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Rifabutin/rilpivirin<sup>1</sup></p>	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>AUC ↓ 5 %  C<sub>max</sub> ↑ 16 %  C<sub>τ</sub> ↓ 30 %</p> <p>(induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna).</p> <p>Rifabutin</p>	<p>Samtidig administrering orsakar sannolikt signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin (induktion av CYP3A-enzymerna). När</p>

<p>300 mg en gång dagligen<sup>2</sup></p>	<p>AUC ↔  C<sub>min</sub> ↔  C<sub>max</sub> ↔  25-<i>O</i>-desacetyl-rifabutin</p>	<p>Juluca administreras samtidigt med rifabutin ska ytterligare en 25 mg-tablett med rilpivirin per dag tas samtidigt med Juluca så länge som den samtidiga administreringen av rifabutin pågår (en separat formulering av rilpivirin finns att tillgå för denna dosjustering).</p>
<p>300 mg en gång dagligen  (+ 25 mg rilpivirin en gång dagligen)</p>	<p>Rilpivirin  AUC ↓ 42 %  C<sub>min</sub> ↓ 48 %  C<sub>max</sub> ↓ 31 %</p>	
<p>300 mg en gång dagligen  (+ 50 mg rilpivirin en gång dagligen)</p>	<p>Rilpivirin  AUC ↑ 16 %*  C<sub>min</sub> ↔*  C<sub>max</sub> ↑ 43 %*</p> <p>* jämfört med endast 25 mg rilpivirin en gång dagligen</p> <p>(induktion av CYP3A-enzymen).</p>	
<p>Rifapentin/  dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓  (Har inte studerats)</p>	<p>Samtidig administrering kan</p>

Rifapentin/rilpivirin	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas.	orsaka signifikant minskning av plasma koncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till reducerad terapeutisk effekt av Juluca (induktion av CYP3A-enzymen). Samtidig administrering av Juluca med rifapentin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
<i>Antimalariamedel</i>		
Artemeter/lumefantrin /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Kombinationen av Juluca och artemeter/lumefantrinska användas med försiktighet.
Artemeter/lumefantrin /rilpivirin	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Minskad exponering av rilpivirin förväntas (hämning av CYP3A-enzymen).	
Atovakon/proguanil /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering kävs.
Atovakon/proguanil /rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	
<i>Makrolidantibiotika</i>		
Klaritromycin	Dolutegravir ↔	

Erytromycin /dolutegravir	(Har inte studerats)	Om möjligt ska alternativ såsom azitromycin övervägas.
Klaritromycin Erytromycin /rilpivirin	Rilpivirin ↑ Har inte studerats. Ökad exponering av rilpivirin förväntas (hämning av CYP3A-enzymen).	
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) <sup>1</sup> och norelgestromin (NGMN) <sup>1</sup> /dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir eller rilpivirin ändrade inte plasmakoncentrationen av estradiol och norelgestromin (dolutegravir) eller noretindron (rilpivirin) i kliniskt betydelsefull grad. Ingen dosjustering av orala preventivmedel behövs när dessa administreras samtidigt som Juluca.
Etinylestradiol (EE) <sup>1</sup> och noretindron <sup>1</sup> /rilpivirin	Rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↑ 17 %  Noretindron ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔	

	$C_{max} \leftrightarrow$  *baserat på historiska kontroller.	
<i>Analgetika</i>		
Metadon/dolutegravir 1  Metadon/rilpivirin <sup>1</sup>	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Metadon $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 2 % $C_{max} \leftrightarrow$ 0 % $C\tau \downarrow$ 1 %  Rilpivirin: AUC: $\leftrightarrow^*$ $C_{min}$ : $\leftrightarrow^*$ $C_{max}$ : $\leftrightarrow^*$  R(-)-metadon: AUC: $\downarrow$ 16 % $C_{min}$ : $\downarrow$ 22 % $C_{max}$ : $\downarrow$ 14 %  *baserat på historiska kontroller.	Ingen dosjustering krävs vid insättning av samtidig administrering av metadon och Juluca. Klinisk övervakning rekommenderas emellertid eftersom underhållsbehandling med metadon kan behöva justeras hos vissa patienter.
Paracetamol/ dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Paracetamol /rilpivirin 1,2	Rilpivirin AUC $\leftrightarrow$	

	$C_{\min}$ ↑ 26 % $C_{\max}$ ↔  Paracetamol: AUC ↔ $C_{\min}$ NA $C_{\max}$ ↔	
<i>Antikoagulantia</i>		
Dabigatranetexilat/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Kombinationen Juluca och dabigatranetexilat ska användas med försiktighet.
Dabigatranetexilat/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ Har inte studerats. Dabigatranetexilat ↑ En risk för ökade plasmakoncentrationer av dabigatran kan inte uteslutas (hämning av P-gp i tarmen).	
<i>HMG CO-A-reduktashämmare</i>		
Atorvastatin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Atorvastatin/ rilpivirin 1,2	Rilpivirin AUC ↔ $C_{\min}$ ↔ $C_{\max}$ ↓ 9 %	

	Atorvastatin AUC ↔ $C_{min}$ ↓ 15 % $C_{max}$ ↑ 35 %	
<i>Fosfodiesteras-5-hämmare (PDE-5)</i>		
Sildenafil/dolutegravir	Dolutegravir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Sildenafil/rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin AUC ↔ $C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔  Sildenafil AUC ↔ $C_{min}$ NA $C_{max}$ ↔	
Vardenafil Tadalafil/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Vardenafil Tadalafil/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	

<sup>1</sup> Interaktionen mellan dolutegravir och/eller rilpivirin och läkemedlet har utvärderats i en klinisk studie. Alla andra läkemedelsinteraktioner som visas är estimerade.

<sup>2</sup> Denna interaktionsstudie har utförts med en dos som var högre



än den rekommenderade dosen av rilpivirin för bedömning av den maximala effekten på det samtidigt administrerade läkemedlet.

NA = Ej relevant

### **Läkemedel som förlänger QT-intervallet**

Tillgänglig information är begränsad om potentialen för en farmakokinetisk interaktion mellan rilpivirin och läkemedel som förlänger QTc-intervallet på EKG. En studie på friska försökspersoner visade att supratherapeutiska doser av rilpivirin (75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen) förlänger QTc-intervallet på EKG (se avsnitt Farmakodynamik). Juluca ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel med känd risk för torsade de pointes.

### **Graviditet**

Kategori D.

### **Fertila kvinnor**

Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest före insättning av Juluca. Fertila kvinnor som tar Juluca ska använda effektiva preventivmetoder under hela behandlingen.

### **Graviditet**

Det finns begränsad mängd data från användning av rilpivirin i gravida kvinnor. Effekten av Juluca vid graviditet är okänd.

Preliminära data från en övervakningsstudie tyder på en ökad incidens av neuralrörsdefekter (0,9 %) hos mödrar som exponerats för dolutegravir vid tiden för befruktningen jämfört med mödrar som exponerats för behandlingsregimer utan dolutegravir (0,1 %).

Incidensen av neuralrörsdefekter i den allmänna befolkningen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda (0,05–0,1 %). Eftersom neuralrörsdefekter inträffar inom fosterutvecklingens första 4 veckor (då neuralrören sluts) gäller denna potentiella risk kvinnor som exponeras för dolutegravir vid tiden för befruktningen och under den tidiga graviditeten. På grund av den potentiella risken för neuralrörsdefekter ska inte dolutegravir användas under den första trimestern utom i de fall där det saknas alternativ.

Över 1 000 resultat från exponering av gravida kvinnor under andra och tredje trimestern visade inga tecken på en ökad risk för missbildningar och negativa effekter hos foster eller nyfödda. Men eftersom det inte är känt med vilken mekanism dolutegravir stör graviditeten hos människa kan inte säkerheten av användning under andra och tredje trimestern bekräftas.

I djurstudier avseende reproduktionseffekter har inga oönskade utvecklingseffekter, inräknat neuralrörsdefekter, identifierats (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Dolutegravir visades passera placenta hos djur.

Djurstudier med rilpivirin visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Lägre exponering av dolutegravir och rilpivirin observerades under graviditet (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet, Farmakodynamik, Farmakokinetik).

Användning av Juluca rekommenderas inte under graviditet.

## **Amning**

Grupp IVa.

Det är okänt om dolutegravir eller rilpivirin utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att dolutegravir och rilpivirin utsöndras i mjölk. Hos lakterande råttor som fick en peroral engångsdos dolutegravir om 50 mg/kg 10 dagar postpartum kunde dolutegravir detekteras i mjölken i koncentrationer som vanligen var högre än i blod. För att undvika överföring av hiv rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina barn.

## **Fertilitet**

Det finns inga data på effekterna av dolutegravir eller rilpivirin på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier visar inga kliniskt betydelsefulla effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

Patienten ska informeras om att trötthet, yrsel och sömnhet har rapporterats under behandling med komponenterna i Juluca. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Juluca ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

## **Biverkningar**

*Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Säkerhetsdata för Juluca är begränsade. De vanligaste rapporterade biverkningarna som ansågs vara möjligen eller troligen relaterade till kombinationsbehandling med dolutegravir

plus rilpivirin från 513 hiv-1-infekterade personer i de kliniska fas III-prövningarna (se avsnitt Farmakodynamik) var diarré (2 %) och huvudvärk (2 %).

Den mest allvarliga biverkningen med möjligt samband till behandlingen med dolutegravir (i sammanslagna data från kliniska studier i fas IIb och fas III), observerad hos en enskild patient, var en överkänslighetsreaktion med hudutslag och allvarlig leverpåverkan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### *Tabell över biverkningar*

De biverkningar som har bedömts vara åtminstone möjligen relaterade till behandling med komponenterna i Juluca i kliniska studier och under användning efter marknadsintroduktion listas i tabell 2, indelade efter kroppssystem, organklass och frekvens. Frekvenserna anges som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Sammanfattande tabell över biverkningar av Juluca baserad på kliniska studier och användning efter marknadsintroduktionen enskilda komponenter i Juluca**

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens-kategori*</b>	<b>Biverkningar</b>
Blodet och lymfsystemet	vanliga	minskat antal vita blodkroppar  sänkt hemoglobinvärde

		minskat antal trombocyter
Immunsystemet	mindre vanliga	överkänslighet (se avsnitt Varningar och försiktighet)
	ingen känd frekvens	immunt reaktiveringssyndrom
Metabolism och nutrition	mycket vanliga	förhöjt totalt kolesterol (i fasta)  förhöjt LDL-kolesterol (i fasta)
	vanliga	minskad aptit  förhöjda triglycerider (i fasta)
Psykiska störningar	mycket vanliga	insomni
	vanliga	onormala drömmar  depression  sömnstörningar  nedstämdhet  ångest
	mindre vanliga	självordstankar eller självmordsförsök (särskilt hos patienter med depression eller

		psykiatrisk sjukdom i anamnesen)
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	huvudvärk yrsel
	vanliga	sömnighet
Magtarmkanalen	mycket vanliga	illamående förhöjt pankreasamylas diarré
	vanliga	buksmärta kräkningar gasbildning förhöjt lipas obehag i buken smärta i övre delen av buken muntorrhet
Lever och gallvägar	mycket vanliga	förhöjda transaminaser (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller

		aspartataminotransferas (ASAT))
	vanliga	förhöjt bilirubin
	mindre vanliga	hepatit
	sällsynta	akut leversvikt**
Hud och subkutan vävnad	vanliga	hudutslag pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	artralgi myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	trötthet
Undersökningar	vanliga	förhöjt kreatinfosfokinas (CPK)

\* Frekvenserna har tilldelats på basis av den högsta frekvens som observerades i de poolade SWORD-studierna eller studier med de enskilda komponenterna.

\*\* Denna biverkan identifierades genom biverkningsövervakning på dolutegravir i kombination med andra antiretroviraler efter marknadsintroduktion. Frekvenskategorin sällsynta baseras på biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion.

### *Beskrivning av ett urval av biverkningar*

*Förändrade laboratorievärden:* Dolutegravir och rilpivirin har förknippats med öknings av serumkreatinivärdet som uppträder under den första behandlingsveckan vid administrering med andra antiretrovirala läkemedel. Serumkreatinivärdet steg inom de första

fyra behandlingsveckorna med Juluca och förblev stabilt i 48 veckor. Efter 48 veckors behandling var den genomsnittliga förändringen från baslinjen 8,22 µmol/l (intervall -26,5 till 51,2 µmol/l). Dessa förändringar beror på hämning av aktiv transport och anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de inte avspeglar någon förändring av glomerulär filtrationshastighet.

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Inga specifika symtom eller tecken har identifierats efter akut överdosering av dolutegravir eller rilpivirin, förutom de som redovisats som biverkningar.

Fortsatt behandling ska ges enligt kliniska indikationer eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, där sådan finns. Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Juluca. Vid överdosering ska patienten ges understödande behandling och lämplig övervakning, inklusive övervakning av vitala tecken och EKG (QT-intervall), ska sättas in efter behov. Eftersom dolutegravir och rilpivirin i hög grad är bundna till plasmaproteiner elimineras de sannolikt inte i någon högre utsträckning av dialys.



# Farmakodynamik

## *Verkningsmekanism*

Dolutegravir hämmar hiv-integras genom att binda till integrasets aktiva del och blockera överföringen av DNA-(deoxyribonukleinsyra)-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i replikationen av hiv-virus.

Rilpivirin är en diarylpyrimidin-icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI) av hiv-1. Rilpivirinaktiviteten medieras via icke-kompetitiv hämning av hiv-1 omvänt transkriptas (RT). Rilpivirin hämmar inte humant cellulärt DNA-polymeras  $\alpha$ ,  $\beta$  och  $\gamma$ .

## *Farmakodynamisk effekt*

*Antiviral aktivitet i cellodling:*  $IC_{50}$  för dolutegravir i olika laboriestammar där man använde PBMC (perifera mononukleära blodceller) var 0,5 nM. När man använde MT-4-celler varierade värdet mellan 0,7 och 2 nM. Liknande  $IC_{50}$ -värden sågs för kliniska isolat utan större skillnader mellan subtyperna: i en panel med 24 hiv-1-isolat av subtyp A, B, C, D, E, F och G och grupp O var  $IC_{50}$  i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02-2,14).  $IC_{50}$  för 3 hiv-2-isolat var i genomsnitt 0,18 nM (intervall 0,09-0,61).

Rilpivirin visade aktivitet mot laboriestammar av vildtyps-hiv-1 i en akut-infekterad T-cellinje med ett median- $IC_{50}$ -värde för hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin uppvisade begränsad aktivitet *in vitro* mot hiv-2 med  $IC_{50}$ -värden i intervallet 2 510-10 830 nM.

Rilpivirin uppvisade också antiviral aktivitet mot en bred panel av primära isolat av hiv-1-grupp M (subtyp A, B, C, D, F, G, H) med IC<sub>50</sub>-värden i intervallet 0,07-1,01 nM och primära isolat av grupp O med IC<sub>50</sub>-värden i intervallet 2,88-8,45 nM.

*Effekt av humant serum och serumproteiner:* I 100 % humant serum var den genomsnittliga proteinkoncentrationsförändringen för dolutegravir 75-faldig, vilket resulterade i ett proteinjusterat IC<sub>90</sub> på 0,064 µg/ml.

En minskning av rilpivirins antivirala aktivitet observerades i närvaro av 1 mg/ml alfa-1-syraglykoprotein, 45 mg/ml humant serumalbumin och 50 % humant serum, vilket visades av medianvärden för IC<sub>50</sub> på 1,8, 39,2 respektive 18,5.

### *Resistens*

*Resistens in vitro:* Seriepasseage används för att studera resistensutveckling *in vitro*. Vid användning av laboriestammen hiv-1 IIB under 112 dagars passage uppkom selekterade mutationer långsamt, med substitutioner på position S153Y och F för dolutegravir. Dessa mutationer selekterades inte hos patienter som behandlades med dolutegravir i de kliniska studierna. Vid användning av stam NL432 selekterades integrasmutation E92Q (fold change [FC]3) och G193E (FC3). Dessa mutationer har selekterats hos patienter med preexisterande raltegravirresistens som sedan behandlats med dolutegravir (anges som sekundära mutationer för dolutegravir).

I andra selekteringsexperiment med kliniska isolat av subtyp B sågs mutation R263K i alla fem isolaten (efter 20 veckor och framåt). I isolat av subtyp C (n=2) och A/G (n=2) selekterades integrassubstitutionen R263K i ett isolat och G118R i två isolat. R263K rapporterades hos två enskilda patienter, med subtyp B och subtyp C i det kliniska fas III-programmet för ART-erfarna, INI-naiva patienter, men utan effekt på känsligheten för dolutegravir *in vitro*. G118R sänker känsligheten för dolutegravir hos lägesspecifika mutanter (FC 10) men kunde inte detekteras hos patienter som fick dolutegravir i fas III-programmet.

Primära mutationer för raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) påverkar inte känsligheten *in vitro* för dolutegravir som ensamma mutationer. När mutationer klassificerade som sekundära integrashämmarassocierade (för raltegravir/elvitegravir) läggs till primära mutationer (utom för Q148) i experiment med lägesspecifika mutanter, ligger känsligheten för dolutegravir kvar på eller nära nivån för vildtyp. För virus med Q148-mutationen ökar FC-värdena för dolutegravir i takt med ökande antal sekundära mutationer. Effekten av Q148-mutationerna (H/R/K) kunde också verifieras i passageexperiment *in vitro* med lägesspecifika mutanter. Vid seriepassage med stam NL432, då man initialt har lägesspecifika mutanter med N155H eller E92Q, sågs ingen ytterligare resistens (FC oförändrat omkring 1). Om man däremot började passagen med mutanter med mutationen Q148H (FC 1), ackumulerades flera olika raltegravirassocierade sekundära mutationer med påföljande ökning av FC-värdena till >10.

Ett kliniskt relevant fenotypiskt cut-off-värde (FC kontra vildtypvirus) har inte fastställts; genotypisk resistens var en bättre prediktor för utfallet.

Rilpivirinresistenta stammar selekterades i en cellodling som startades med vildtyps-hiv-1 av olika ursprung och subtyper liksom NNRTI-resistent hiv-1. De mest frekvent observerade aminosyrasubstitutionerna som uppstod var: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C och M230I. Resistens mot rilpivirin ansågs föreligga när FC-värdet för  $EC_{50}$  var högre än analysens biologiska cut-off-värde (BCO).

*Resistens in vivo:* Två patienter från vardera behandlingsarm i de poolade studierna SWORD-1 (201636) och SWORD-2 (201637) konstaterades med bekräftad virologisk svikt, vilket ledde till att studiedeltagandet avbröts vid någon tidpunkt fram till 48 veckor. NNRTI-resistensassocierad blandad K101K/E-substitution utan minskad känslighet för rilpivirin (FC=1,2) observerades hos en patient med identifierade följsamhetsproblem som fick dolutegravir plus rilpivirin. Ingen integrasresistens observerades. Denna patient hade en virusmängd på 1 059 771 kopior/ml vid besöket med misstänkt virologisk svikt och <50 kopior/ml vid besöket då deltagandet i studien avbröts. Inga behandlingsorsakade resistensassocierade substitutioner observerades hos de övriga tre patienter som drabbades av bekräftad virologiskt svikt.

Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + 2 NRTI-preparat i fas IIb och fas III sågs ingen resistensutveckling mot integrasklassen eller mot NRTI-klassen (n=876, uppföljning på 48-96 veckor).

Hos patienter med tidigare behandlingssvikt, men som var behandlingsnaiva för integraser (SAILING-studien), observerades integrashämmarsubstitutioner hos 4 av 354 patienter (uppföljning vid 48 veckor) som behandlades med dolutegravir, vilket gavs i kombination med en av prövaren vald bakgrundsregim (BR). Av dessa fyra hade två försökspersoner en unik R263K-integrassubstitution, med maximal FC på 1,93, en person hade en polymorf V151V/I-integrassubstitution, med maximal FC på 0,92, och en person hade redan befintliga integrasmutationer och antas ha exponerats för integrashämmare eller smittats med integrashämmarresistent virus. R263K-mutationen selekterades även *in vitro* (se ovan).

I den poolade resistensanalysen i vecka 48 från fas III-prövningarna, med tidigare obehandlade patienter, hade 62 (av totalt 72) fall med virologisk svikt i rilpivirin-armen resistensdata vid baslinjen och vid tiden för svikt. I denna analys var de resistensassocierade mutationerna (RAMs) förknippade med NNRTI-resistens som utvecklades hos minst 2 fall av virologisk svikt med rilpivirin: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y och F227C. I studierna påverkades inte svaret av närvaron av mutationerna V90I och V189I vid baseline. E138K substitutionen uppkom mest frekvent under rilpivirinbehandling, vanligen i kombination med M184I substitutionen. I 48-veckors analysen hade 31 av 62 fall av virologisk svikt med rilpivirin samtidigt förekommande NNRTI och NRTI RAMs; 17 av dessa 31 hade kombinationen E138K och M184I. De vanligast förekommande mutationerna var samma i analyserna vid vecka 48 och vecka 96. Från analysen vecka 48 till analysen vecka 96 inträffade 24 (3,5 %) och 14 (2,1 %) ytterligare fall av virologisk svikt i rilpivirin- respektive efavirenzarmen.

### *Korsresistens*

*Lägesspecifika INI-mutantvirus:* Dolutegraviraktivitet bestämdes mot en panel med 60 INI-resistenta lägesspecifika mutant-hiv-1-virus (28 med en ensam substitution och 32 med två eller flera substitutioner). De ensamma INI-resistenssubstitutionerna T66K, I151L och S153Y gav en mer än 2-faldig minskning av dolutegravirkänsligheten (intervall: 2,3-faldig till 3,6-faldig mot referensen). Kombinationer av multipla substitutioner T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R eller K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, och substitutioner vid E138/G140/Q148 visade en mer än 2-faldig minskning av känsligheten för dolutegravir (intervall: 2,5-faldig till 21-faldig mot referensen).

*Lägesspecifika NNRTI-mutantvirus:* I en panel med 67 rekombinanta laboriestammar av hiv-1 med en aminosyrasubstitution vid RT-positioner associerade med NNRTI-resistens, inklusive de oftast förekommande K103N och Y181C, uppvisade rilpivirin antiviral aktivitet ( $FC \leq BCO$ ) mot 64 (96 %) av dessa stammar. De ensamma aminosyrasubstitutioner som var associerade med minskad känslighet för rilpivirin var: K101P, Y181I och Y181V. K103N-substitutionen ensam gav ingen minskad känslighet för rilpivirin men K103N i kombination med L100I ledde till en 7-faldig minskning av känsligheten för rilpivirin.

Baserat på samtliga tillgängliga *in vitro*- och *in vivo*-data är det troligt att följande aminosyrasubstitutioner påverkar rilpivirins aktivitet när de föreligger vid baslinjen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I och M230L.

*Rekombinanta kliniska isolat:* 705 raltegravirresistenta isolat från patienter som tidigare behandlats med raltegravir analyserades avseende känslighet för dolutegravir. Dolutegravir hade ett FC <10 mot 94 % av de 705 kliniska isolaten.

Känsligheten för rilpivirin bibehölls (FC ≤ BCO) mot 62 % av 4 786 rekombinanta kliniska hiv-1-isolat med resistens mot efavirenz och/eller nevirapin.

*Tidigare obehandlade hiv-1-infekterade vuxna patienter:* I poolade analyser av 96 veckors data med fall av virologisk svikt med en virusmängd vid baslinjen med ≤100 000 kopior/ml och resistens mot rilpivirin (n=5), uppvisade försökspersoner korsresistens mot efavirenz (n=3), etravirin (n=4) och nevirapin (n=1).

### *Effekter på EKG*

Rilpivirins effekt på QTcF-intervallet vid den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) crossover-studie på 60 friska vuxna, med 13 mätningar över 24 timmar vid steady state. Rilpivirin vid den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen är inte förenad med någon kliniskt betydelsefull effekt på QTc.

När supraterapeutiska doser av rilpivirin på 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen studerades hos friska vuxna var de maximala genomsnittliga tidsmatchade (95 % övre konfidensgräns) skillnaderna i QTcF-intervallet i förhållande till placebo efter korrigerings för baslinjen 10,7 (15,3) respektive 23,3 (28,4) ms. Administrering vid steady state av rilpivirinhydroklorid

75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen resulterade i ett genomsnittligt  $C_{\max}$  som var cirka 2,6 respektive 6,7 gånger högre än det genomsnittliga  $C_{\max}$ -värde vid steady state som observerades med den rekommenderade dosen 25 mg rilpivirin en gång dagligen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Inga relevanta effekter av dolutegravir sågs på QTc-intervallet vid doser som var omkring tre gånger högre än den kliniska dosen.

### *Klinisk effekt och säkerhet*

Effekt och säkerhet vid byte från en antiretroviral behandling, innehållande 2 NRTI och antingen en INI, en NNRTI eller en PI, till en tvåkomponentsregim med dolutegravir 50 mg och rilpivirin 25 mg utvärderades i två identiska 48-veckors, randomiserade, öppna, multicenter, parallella, non-inferiority-studier, SWORD-1 (201636) och SWORD-2 (201637). Försökspersonerna inkluderades om de var på sin första eller andra antiretrovirala behandling utan virologisk svikt i anamnesen, utan någon misstänkt eller känd resistens till något antiretroviralt läkemedel och varit stabilt välkontrollerade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader innan screening. Försökspersonerna randomiserades 1:1 till att fortsätta med sin CAR eller gå över till en regim med dolutegravir plus rilpivirin givna en gång dagligen. Det primära effektmåttet i SWORD-studierna var andelen försökspersoner med hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml vecka 48 (snapshotalgoritm för ITT-E-populationen).

I den poolade analysen var karaktäristika vid studiestart liknande i behandlingsarmarna med medianålder på 43 år (28 % 50 år eller äldre; 3 % 65 år eller äldre), 22 % var kvinnor, 20 % var icke-ljushyade och 77 % var i CDC-stadium A. Medianantalet för



CD4+-celler var cirka 600 celler/mm<sup>3</sup> och 11 % hade färre CD4+-celler än 350 celler per mm<sup>3</sup>. Av försökspersonerna som ingick i den poolade analysen fick 54 %, 26 % och 20 % en NNRTI, PI respektive INI som tredje läkemedelsklass vid baslinjen före randomisering.

Den poolade primära analysen visade att dolutegravir plus rilpivirin inte var sämre än CAR (aktuell antiretroviral behandling), med 95 % av patienterna i båda behandlingsgrupperna som uppnådde det primära effektmåttet <50 kopior/ml hiv-1-RNA i plasma vecka 48 baserat på snapshotalgoritmen (tabell 3).

Det primära effektmåttet och andra resultat (inklusive resultat uppdelat efter de viktigaste kovariaterna vid baslinjen) för de poolade SWORD-1- och SWORD-2-studierna redovisas i tabell 3.

**Tabell 3: Virologiska utfall av randomiserad behandling i vecka 48 (snapshotalgoritm)**

	Poolade data <sup>***</sup> från SWORD-1 SWORD-2	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml	486 (95 %)	485 (95 %)
Behandlingsdifferens <sup>*</sup>	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Inget virologiskt svar <sup>*</sup>	3 (<1 %)	6 (1 %)
<i>Orsaker</i>		

Data i fönstret ej <50 kopior/ml	0	2 (<1 %)
Avbröt på grund av utebliven effekt	2 (<1 %)	2 (<1 %)
Avbröt av andra skäl medan antalet kopior/ml inte var <50	1 (<1%)	1 (<1%)
Förändring av ART	0	1 (<1 %)
<b>Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret</b>	24 (5 %)	20 (4 %)
<i>Orsaker</i>		
Avbröt studien/studieläkemedlet på grund av biverkning eller dödsfall	17 (3 %)	3 (<1 %)
Avbröt studien/studieläkemedlet av andra skäl	7 (1 %)	16 (3 %)
Data saknas för fönstret men kvar i studien	0	1 (<1 %)
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml avseende kovariater vid baslinjen</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>CD4+ vid baslinjen (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
<350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)

<b>Tredje läkemedelsklass vid baslinjen</b>		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
<b>Kön</b>		
Män	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Kvinnor	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
<b>Ras</b>		
Ljushyade	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroamerikanskt/afrikanskt påbrå/annat	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
<b>Ålder (år)</b>		
<50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)

\* Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen och bedömt med användning av en non-inferiority-marginal på - 8 %.

\*\* Hos den andel av patienterna som klassificerades som virologiska icke-responders påvisades non-inferiority för dolutegravir plus rilpivirin jämfört med CAR med användning av en non-inferiority-marginal på 4 %. Justerad skillnad (95 % CI) -0,6 (-1,7; 0,6).

\*\*\* Resultatet av de poolade analyserna är i linje med resultaten i de individuella studierna där skillnaden i andelen som uppnådde primärt effektmått på <50 kopior/ml hiv-1 RNA i plasma vid vecka 48 (baserat på snapshotalgoritmen) var -0,6 (95 % KI: -4,3; 3,0) för DTG+RPV jämfört med CAR i SWORD-1 och 0,2 (95 % KI: -3,9; 4,2) i SWORD-2 med en förbestämd non-inferiority marginal på -10 %.

N = antal patienter i vardera behandlingsarm

CAR = aktuell antiretroviral behandling; DTG+RPV = dolutegravir plus rilpivirin;

INI = integrashämmare; NNRTI = icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare;

PI = proteashämmare

*Effekter på skelettet:* I en DEXA-substudie ökade genomsnittlig benmineraltäthet (BMD) från baslinjen till vecka 48 hos individer som gick över till dolutegravir plus rilpivirin (1,34 % total höft och 1,46 % ländrygg) jämfört med de som fortsatte behandling med en TDF-innehållande antiretroviral behandling (0,05 % total höft och 0,15 % ländrygg). Eventuella gynnsamma effekter på frakturfrekvensen studerades inte.

### *Graviditet*

Inga effekt och säkerhetsdata finns tillgängliga för kombinationen av dolutegravir och rilpivirin under graviditet. Rilpivirin i kombination med en bakgrundsregim utvärderades i en klinisk studie på 19 gravida kvinnor under andra och tredje trimestern samt efter förlossningen. Farmakokinetiska data visar att den totala exponeringen (AUC) för rilpivirin som del av en antiretroviral regim var cirka 30 % lägre under graviditeten jämfört med efter förlossningen (6-12 veckor). Av de 12 försökspersoner som slutförde studien var 10 supprimerade vid studiens slut; hos de två andra försökspersonerna observerades en ökad virusmängd efter förlossningen, hos en av dem på grund av misstänkt suboptimal behandlingsföljsamhet. Ingen överföring från mor till barn förekom hos något av de 10 barn vars mödrar slutförde studien och för vilka hiv-status var tillgänglig. Inga nya säkerhetsfynd framkom jämfört med den kända säkerhetsprofilen för rilpivirin hos hiv-1-infekterade vuxna.

I en begränsad datamängd från ett fåtal kvinnor som fått dolutegravir 50 mg en gång dagligen tillsammans med bakgrundsbehandling var den totala exponeringen (AUC) för dolutegravir 37 % lägre under andra trimestern och 29 % lägre under tredje trimestern jämfört med efter förlossningen (6-12 veckor). Av 29 deltagare som genomförde studien var 27 deltagare supprimerade vid studiens slut. Ingen överföring mellan moder och barn identifierades. 24 nyfödda var konfirmerat osmittade och 5 gick inte att bestämma till följd av bristande provtagning, se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik.

### *Pediatrik population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Juluca för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-infektion.

## **Farmakokinetik**

Juluca är bioekvivalent med en 50 mg-dolutegravirtablett och en 25 mg-rilpivirintablett givna i samband med måltid.

Farmakokinetiken för dolutegravir är densamma hos friska och hiv-smittade personer. Farmakokinetiska variationer för dolutegravir är låga till måttliga. I fas I-studier på friska frivilliga varierade CVb% för AUC och  $C_{\max}$  mellan deltagarna från ~20 till 40 % och  $C_t$  från 30 till 65 % i de olika studierna. De farmakokinetiska parametrarna för dolutegravir varierade mer mellan hiv-infekterade personer än mellan friska personer. För en specifik person varierar parametrarna (CVw%) mindre än mellan olika personer.

Rilpivirins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos vuxna friska frivilliga och hos vuxna hiv-1-infekterade patienter naiva för antiretroviral behandling. Den systemiska exponeringen för rilpivirin var generellt lägre hos hiv-1-infekterade patienter än hos friska försökspersoner.

### *Absorption*

Dolutegravir absorberas snabbt efter peroral administrering. Median- $T_{\max}$  uppnås 2 till 3 timmar efter administrering av tablett. Efter peroral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av rilpivirin i allmänhet inom 4-5 timmar.

Juluca måste tas i samband med måltid för att rilpivirin ska absorberas optimalt (se avsnitt Dosering). När Juluca togs i samband med en måltid ökade absorptionen av både dolutegravir och rilpivirin. Måltider med måttligt och högt fettinnehåll ökade  $AUC(0-\infty)$  för dolutegravir med cirka 87 % och  $C_{\max}$  med cirka 75 %. Rilpivirins  $AUC(0-\infty)$  ökade med 57 % och 72 % och  $C_{\max}$  med 89 % och 117 % vid intag i samband med måltider med måttligt respektive högt fettinnehåll jämfört med fasta. Intag av Juluca i fasta eller med endast en proteinrik näringsdryck kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av rilpivirin, vilket eventuellt kan reducera den terapeutiska effekten av Juluca.

Absolut biotillgänglighet för dolutegravir eller rilpivirin har inte fastställts.

### *Distribution*

Dolutegravir är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (>99 %) baserat på *in vitro*-data. Skenbar distributionsvolym är 17 till 20 l hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Dolutegravirs bindning till plasmaproteiner är oberoende av dolutegravirkoncentrationen. Total blodplasmakvot för läkemedelsrelaterad radioaktivitet varierade mellan 0,441 och 0,535, vilket tyder på minimal association mellan radioaktivitet och blodkroppar. Den obundna fraktionen av dolutegravir i plasma ökar vid låga halter serumalbumin (<35 g/l), vilket observerats hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion.

Dolutegravir återfinns i cerebrospinalvätska (CSF). Hos 13 behandlingsnaiva patienter som stod på en stabil regim med dolutegravir plus abakavir/lamivudin, var den genomsnittliga dolutegravirkoncentrationen i CSF 18 ng/ml (vilket var jämförbart med obunden koncentration i plasma och över  $IC_{50}$ ).

Dolutegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor. AUC i cervikovaginalsekret, cervixvävnad och vaginalvävnad var 610 % av motsvarande i plasma vid steady state. AUC i sperma var 7 % och i rektalvävnad 17 % av motsvarande i plasma vid steady state.

Rilpivirin är bundet till cirka 99,7 % till plasmaproteiner *in vitro*, främst till albumin. Distributionen av rilpivirin till andra kompartment än plasma (t.ex. cerebrospinalvätska, sekret från könsorgan) har inte utvärderats i människor.

### *Metabolism*

Dolutegravir metaboliseras främst genom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir är den

dominerande cirkulerande föreningen i plasma. Renal eliminering av oförändrad aktiv substans är låg (<1 % av dosen). Av den totala perorala dosen utsöndras 53 % i oförändrad form i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberad aktiv substans eller biliär utsöndring av glukuronidkonjugatet, vilket kan brytas ner till modersubstans i tarmlumen. Av den totala perorala dosen utsöndras 32 % via urinen, huvudsakligen i form av glukuroniden av dolutegravir (18,9 % av den totala dosen), N-dealkyleringsmetaboliten (3,6 % av den totala dosen) samt en metabolit som bildats genom oxidation vid bensylkarbonkomponenten (3,0 % av den totala dosen).

*In vitro*-experiment tyder på att rilpivirin genomgår oxidativ metabolism medierad av CYP3A-systemet.

### *Läkemedelsinteraktioner*

*In vitro* uppvisade dolutegravir ingen direkt, eller svag, hämning ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) av cytokrom P450-enzymerna (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transportproteinerna P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 och MRP4. Dolutegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baserat på dessa data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för dessa enzymer eller transportproteiner (se avsnitt Interaktioner).

*In vitro* var dolutegravir inget substrat för humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

### *Eliminering*



Dolutegravir har en terminal halveringstid på ca 14 timmar. Skenbart oralt clearance (CLF) är cirka 1 l/tim hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Rilpivirins halveringstid i den terminala elimieringsfasen är cirka 45 timmar. Efter en oralt administrerad engångsdos av <sup>14</sup>C-rilpivirin återvanns i genomsnitt 85 % och 6,1 % av radioaktiviteten från feces respektive urin. I feces stod oförändrat rilpivirin för i genomsnitt 25 % av den administrerade dosen. Endast spårmängder av oförändrat rilpivirin (<1 % av dosen) påvisades i urin.

### *Särskilda patientpopulationer*

*Barn:* Varken Juluca eller en kombination av dolutegravir och rilpivirin i enskilda beredningsformer har studerats hos barn. Dosrekommendationer för pediatrika patienter kan inte ges på grund av ofullständiga data (se avsnitt Dosering).

Dolutegravirs farmakokinetik hos 10 hiv-1-infekterade ungdomar (12 till <18 år och vikt  $\geq$ 40 kg) som tidigare fått antiretroviral behandling visade att dolutegravir 50 mg peroralt en gång dagligen resulterade i en dolutegravirexponering jämförbar med den hos vuxna som fått dolutegravir 50 mg peroralt en gång dagligen. Farmakokinetiken utvärderades hos 11 barn i åldern 6 till 12 år och visade att 25 mg en gång dagligen till patienter som vägde minst 20 kg, och 35 mg en gång dagligen till patienter som vägde minst 30 kg resulterade i en dolutegravirexponering jämförbar med den hos vuxna.

Farmakokinetiken för rilpivirin i 36 behandlingsnaiva hiv-1-infekterade ungdomar (12 till <18 års ålder) som fick rilpivirin

25 mg en gång dagligen var jämförbar med den hos behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen. Kroppsvikten påverkade inte farmakokinetiken för rilpivirin hos barn i studie C213 (33 till 93 kg), i likhet med det som observerades hos vuxna.

*Äldre:* Populationsfarmakokinetisk analys där man använde data från hiv-1-infekterade vuxna visade att åldern inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för dolutegravir eller rilpivirin. Det finns endast mycket begränsade farmakokinetiska data om patienter >65 år.

*Nedsatt njurfunktion:* Njurclearance av den oförändrade aktiva substansen är en mindre viktig elimineringsväg för dolutegravir. En studie av dolutegravirs farmakokinetik utfördes hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLcr <30 ml/min) och matchande friska kontrollpersoner. Exponeringen för dolutegravir minskade med cirka 40 % hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion. Mekanismen för minskningen är okänd. Farmakokinetiken för rilpivirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens.

Den renala elimineringen av rilpivirin är försumbar. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Juluca ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt eftersom plasmakoncentrationen av rilpivirin kan öka på grund av förändringar av läkemedlets absorption, distribution och/eller metabolism sekundärt till njurdysfunktion. Till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt ska kombinationen av Juluca och en stark CYP3A-hämmare endast användas om nyttan överväger risken. Juluca har inte studerats hos

patienter som står på dialys. Eftersom dolutegravir och rilpivirin i hög grad är bundna till plasmaproteiner elimineras de sannolikt inte i någon högre utsträckning av hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt Dosering).

*Nedsatt leverfunktion:* Dolutegravir och rilpivirin metaboliseras och elimineras främst av levern. En engångsdos på 50 mg dolutegravir administrerades till 8 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och till 8 matchade friska vuxna kontrollpersoner. Medan den totala dolutegravirkoncentrationen i plasma var likartad, observerades en 1,5- till 2-faldig ökning av exponeringen för obundet dolutegravir hos personer med måttlig leverfunktionsnedsättning jämfört med friska kontrollpersoner.

I en studie på rilpivirin som jämförde 8 patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) med 8 matchade kontrollpersoner och 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) med 8 matchade kontrollpersoner var rilpivirinexponeringen efter upprepade doser 47 % högre hos patienter med lätt leverfunktionsnedsättning och 5 % högre hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Det kan dock inte uteslutas att exponeringen för farmakologiskt aktivt, obundet rilpivirin är signifikant högre vid måttligt nedsatt leverfunktion.

Ingen dosjustering anses behövas för patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A eller B). Juluca ska användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) på dolutegravirs eller rilpivirins farmakokinetik har inte studerats och Juluca rekommenderas därför inte till dessa patienter.

*Kön:* Populationsfarmakokinetiska analyser från studier med de enskilda komponenterna visade att kön inte hade någon kliniskt betydelsefull effekt på dolutegravirs eller rilpivirins farmakokinetik.

*Ras:* Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska skillnader för dolutegravir eller rilpivirin på grund av ras har identifierats.

*Samtidig infektion med hepatit B eller C:* En populationsfarmakokinetisk analys visade att samtidig hepatit C-infektion inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för dolutegravir eller rilpivirin. Personer med samtidiginfektion med hepatit B eller C som behövde anti-HCV-behandling uteslöts från studier med kombinationen dolutegravir och rilpivirin.

*Graviditet och postpartum:* Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska data på kombinationen dolutegravir och rilpivirin vid graviditet. I en begränsad datamängd från ett fåtal kvinnor i studien IMPAACT P1026 som fick 50 mg dolutegravir en gång dagligen under graviditetens andra trimester var det intra-individuella medelvärdet för totalt dolutegravir  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{24h}$  26 %, 37 % respektive 51 % lägre än efter förlossningen. Under graviditetens tredje trimester var  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{\min}$  25 %, 29 % respektive 34 % lägre än efter förlossningen (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Graviditet).

Hos kvinnor som fick 25 mg rilpivirin en gång dagligen under graviditetens andra trimester var de genomsnittliga intraindividuellvärdena  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{\min}$  för totalt rilpivirin

21 %, 29 % respektive 35 % lägre jämfört med efter förlossningen, och under graviditetens tredje trimester var värdena för  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{\min}$  20 %, 31 % respektive 42 % lägre jämfört med efter förlossningen (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Graviditet).

## Prekliniska uppgifter

### *Karcinogenes och mutagenes*

Dolutegravir var inte mutagent eller klastogent i *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller eller i en mikronukleusanalys på gnagare *in vivo*. Dolutegravir var inte karcinogent i långtidsstudier på mus och råtta.

Rilpivirin har testat negativt i frånvaro och närvaro av ett metabolt aktiveringssystem i Ames omvända mutationstest *in vitro* och muslymfomtestet för klastogenicitet *in vitro*. Rilpivirin framkallade inte någon kromosomskada i mikronukleusanalysen på mus *in vivo*. Karcinogenicitetsstudier med rilpivirin på mus och råtta visade en tumorigen potential som var specifik för dessa arter och som anses vara utan betydelse för människa.

### *Reproduktionstoxikologiska studier*

Dolutegravir påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag, som var den högsta testade dosen (33 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC).

Peroral administrering av dolutegravir till dräktiga råttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 17 gav inte

upphov till toxicitet hos moderdjuret, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (38 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC).

Peroral administrering av dolutegravir till dräktiga kaniner i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 18 gav inte upphov till utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (0,56 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC). Hos kanin observerades toxicitet hos moderdjuret (lägre födointag, sparsam/ingen feces/urin, minskad viktökning) vid 1 000 mg/kg (0,56 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC).

Rilpivirinstudier på djur har inte visat några bevis på relevant embryonal- eller fostertoxicitet eller någon effekt på reproduktionsförmågan. Rilpivirin var inte teratogent i råtta och kanin. Exponeringen vid den högsta dosen utan förgiftningseffekter (NOAEL) hos embryon/foster i råtta och kanin var 15 respektive 70 gånger högre än exponeringen hos människan vid den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen.

### *Allmäntoxicitet*

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser dolutegravir har undersökts i toxicitetsstudier med upprepade perorala doser till råtta (upp till 26 veckor) och till apa (upp till 38 veckor).

Dolutegravirs primära effekt var gastrointestinal intolerans eller irritation hos råtta och apa vid doser som ger systemiska exponeringar ungefär 30 respektive 1,2 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa baserat på AUC. Eftersom gastrointestinal intolerans anses bero på lokal administrering av aktiv substans, är mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> lämpliga mått för

säkerhetsmarginalen för denna toxiska reaktion. Gastrointestinal intolerans hos apa inträffade vid 30 gånger motsvarande dos i mg/kg till människa (som väger 50 kg) och 11 gånger motsvarande dos i mg/m<sup>2</sup> vid en klinisk dos på 50 mg.

Efter administrering av rilpivirin till gnagare observerades levertoxicitet associerad med induktion av leverenzym. Hos hund noterades kolestasliknande effekter.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir och rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin.

### **Hjälpämne med känd effekt**

Varje filmdragerad tablett innehåller 52 mg laktos (som monohydrat), mannitol (E421), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, povidon (K29/32), natriumstärkelseglykolat, natriumstearylfumarat, kroskarmellosnatrium, povidon (K30), polysorbat 20, kiselbehandlad mikrokristallin cellulosa, polyvinylalkohol – partiellt hydrolyserad, titandioxid (E171), makrogol, talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).

## **Miljöpåverkan**

### *Dolutegravir*

Miljörisk: Användning av dolutegravir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Dolutegravir är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Dolutegravir har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Detailed background information Environmental Risk Classification

#### ***Predicted Environmental Concentration (PEC)***

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 3.63 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 24.19 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health). Total volume of Dolutegravir sodium 25.4673 = 24.19 sodium free base. Total Dolutegravir = 24.19.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

#### ***Predicted No Effect Concentration (PNEC)***

#### **Ecotoxicological studies**

##### ***Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):***

IC50 96h (biomass) = 233  $\mu\text{g/L}$  (OECD 201) (Reference 5)

NOEC = 95  $\mu\text{g/L}$



***Water flea (Daphnia magna):***

*Acute toxicity*

EC50 48 h (immobility) > 6,430 µg/L (OECD 202) (Reference 6)

***Water flea (Daphnia magna):***

*Chronic toxicity*

NOEC 21 days (reproduction) = 834 µg/L (OECD 211) (Reference 7)

***Rainbow Trout:***

*Acute toxicity*

No data

***Fathead minnow (Juvenile Pimephales promelas):***

*Chronic toxicity*

NOEC 28 days (mortality) = 220 µg/L (OECD 210) (Reference 8)

***Other ecotoxicity data:***

*Chironomid (Chironomus riparius)*

NOEC 28 days (reproduction) = 858,000 µg/kg (OECD 218)  
(Reference 9)

*Microorganisms in activated sludge*

EC50 3 hours (Inhibition) = 24,000 µg/L (OECD 209) (Reference 3)

**Terrestrial toxicity**

***Earthworm (Eisenia foetida)***

LC50 14 days (mortality) > 1,000,000 µg/kg (OECD 207)  
(Reference 12)

NOEC = 1,000,000 µg/kg

***Collembola (Folsomia candida)***

NOEC 28 days (reproduction) = 29,000 µg/kg (ISO 11267:1999)  
(Reference 13)

***Soil microorganisms***

NOEC = 984,000 µg/kg (OECD 216) (Reference 14)

***Onion (Allium cepa), Pea (Pisum sativum)***

NOEC 23 days (emergence) = 12,000 µg/kg (OECD208) (Reference 15)

PNEC = 95/10 = 9.50 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three long-term NOECs. NOEC for green alga (= 95 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

**Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

$PEC/PNEC = 3.63 \times 10^{-3} / 9.5 = 3.82 \times 10^{-4}$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq 0.1$   
which justifies the phrase "Use of dolutegravir has been considered to result in insignificant environmental risk."

**Degradation**

**Biotic degradation**

*Ready degradability:*

No data

*Inherent degradability:*

0% degradation in 28 days (OECD 302B) (Reference 10)

18% primary degradation of parent in 28 days

This substance is not inherently biodegradable.

### **Simulation studies:**

#### *Water-sediment study:*

50% (DT<sub>50</sub>) degradation in > 1,000 days (OECD 308) (Reference 11)

Non-extractable residue = 8.70% - 9.30%

#### *Soil Degradation:*

Aerobic transformation in soil (OECD 307) (Reference 16)

### ***Degradation rates***

DT<sub>50</sub> = 1,000 days

DT<sub>90</sub> = 1,000 days

Non-extractable residue < 10%

### **Abiotic degradation**

#### *Hydrolysis:*

No data

#### *Photolysis:*

No data

#### *Justification of chosen degradation phrase:*

Dolutegravir is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. This substance is predicted to degrade in water sediment systems  $\geq$  120 days. Non-extractable residues represent

< 10% of the total material. The phrase “Dolutegravir is potentially persistent” is thus chosen.

## **Bioaccumulation**

*Partitioning coefficient:*

Log Dow < 1 at pH 7 (OECD 107) (Reference 4)

Log Dow at pH 5 = -2.28

Log Dow at pH 7 = -2.45

Log Dow at pH 9 = -3.21

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log Dow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

## **Excretion (metabolism)**

Dolutegravir is primarily metabolized through glucuronidation via UGT1A1 with a minor CYP3A component. Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low (< 1% of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose) (Reference 2).

## **PBT/vPvB assessment**

Dolutegravir does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Dolutegravir does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on  $\log Dow < 4$ .

**Please, also see Safety data sheets on**

<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>

## **References**

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Tivicay (Dolutegravir sodium) 50mg film coated tablets. GlaxoSmithKline, January 2014.
3. Graham R and Alderman D. GSK1349572: Activated Sludge Respiration Inhibition Test. Report No. 8236109. Covance Laboratories Limited, January 2010.
4. Moseley RH. GSK1349572A: Determination of the n-octanol: water partition coefficient. Report No. 8240319. Covance Laboratories Limited, October 2011.
5. Last G, Flenely A and Goodband T. GSK1349572A: Inhibition of Growth to the Alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Report No. 8240286. Covance Laboratories Limited, November 2012.
6. Burke J and Scholey A. GSK1349572A: GSK 1349572A: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Report No. 8204501. Covance Laboratories Limited, November 2010.

7. Burke J. Chronic effects of GSK1349572A to *Daphnia magna*. Report No. 8236107. Covance Laboratories Limited, April 2012.
8. Burke J, Jakes M and Goodband T. Fish Early Life Stage Test (*Pimephales promelas*) with GSK1349572A. Report No. 8240288. Smithers Viscient Limited, November 2012.
9. Last G and Goodband T. GSK1349572A: Sediment-Water *Chironomus riparius* Toxicity Test using Spiked Sediment. Report No. 8252363. Smithers Viscient Limited, November 2012.
10. Graham R and Alderman D. GSK1349572A: Assessment of Inherent Biodegradability by Measurement of Carbon Dioxide Evolution with Specific Analysis. Report No. 8204497. Covance Laboratories Limited, October 2010.
11. Dixon K and Fletcher T. [14C]-GSK1349572A: Degradation in Water-Sediment Systems under Aerobic Conditions. Report No. 8240289. Smithers Viscient Limited, June 2012.
12. Muddiman KJ. GSK1349572A: Acute toxicity to the earthworm *Eisenia fetida*. Report No. 8252367. Smithers Viscient Limited, July 2012.
13. Muddiman KJ. GSK1349572A: Determination of the Effects on Reproduction of the Collembolan *Folsomia candida*. Report No. 8252368. Smithers Viscient Limited, November 2012.
14. Schöbinger U. Effects of GSK1349572A on the Activity of the Soil Microflora - Nitrogen Transformation Test. Report No. S11-03815. Eurofins Agricultural Services, November 2012.
15. Muddiman KJ. GSK1349572A: Seedling Emergence and Growth Test. Report No. 8252366. Smithers Viscient Limited, November 2012.
16. Dixon K and Fletcher T. [14C]-GSK1349572A: Aerobic Soil Metabolism and Degradation. Report No. 8252364. Smithers Viscient Limited, September 2012.

## *Miljöinformationen för rilpivirin är framtagen av företaget Janssen för EDURANT*

Miljörisk: Användning av rilpivirin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Rilpivirin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Rilpivirin har låg potential att bioackumuleras.

### **Detaljerad miljöinformation**

#### **1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC):**

The Predicted Environmental Concentration is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{A \times 10^9 \times (100 - R)}{365 \times P \times V \times D \times 100}$$

Where:

A (kg/year)	=	6.863175 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2016) was distributed by QuintilesIMS in summer 2017)
R (%)	=	removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization,

	=	hydrolysis or biodegradation)
	=	0% (worst-case scenario: no removal)
P	=	number of inhabitants in Sweden ( $9 \times 10^6$ )
V (L/day)	=	volume of waste water per capita and day
	=	200 (ECHA default) [1]
D	=	factor for dilution of waste water by surface water flow
	=	10 (ECHA default) [1]
PEC ( $\mu\text{g/L}$ )	=	0.001044623 $\mu\text{g/L}$

## 2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC)

### 2.1 Ecotoxicological studies

#### 2.1.1 Algae

Algal growth inhibition test with the green alga (*Scenedesmus subspicatus*) (OECD 201) [2]:

$E\gamma C_{50}$  72 h (yield) = > 0.022 mg/L

NOEC $\gamma$  (yield) = > 0.022 mg/L

$E_r C_{50}$  72 h (growth) = > 0.022 mg/L

NOEC $_r$  (growth) = > 0.022 mg/L

The 72-hour NOEC was determined to be > 22  $\mu\text{g/L}$ , since up to and including this test concentration the growth rate and yield of



the algae after 72 hours were not significantly lower than in the solvent control.

## 2.1.2 Crustacean

### Acute

No data available

### Chronic

Reproduction test with water-flea (*Daphnia Magna*) (OECD 211) [3]:  
NOEC 21 days = > 0.032 mg/L

Rilpivirine had no toxic effects on survival and reproduction of *Daphnia magna* after the exposure period of 21 days up to the highest test concentration.

## 2.1.3 Fish

### Acute

No data available

### Chronic

Fish early life stage test with Zebra fish (*Brachydanio rerio*) (OECD 210) [4]:  
NOEC 28 days = > 0.020 mg/L

The NOEC was determined to be the test concentration of 20 µg/L, since up to and including this test concentration no toxic effect was observed on the eggs, larvae or fish. The overall LOEC was

determined to be  $>20 \mu\text{g/L}$ . Thus Rilpivirine had no toxic effects on the early life stages of zebra fish up to its water solubility under the conditions of the test.

## 2.14 Other ecotoxicity data

Activated sludge respiration inhibition test (OECD 209) [5]:

$EC_{50}$  3h = could not be calculated but were clearly higher than

1000 mg/L

NOEC 3h =  $> 1000 \text{ mg/L}$

Rilpivirine had no significant inhibitory effect ( $\leq 15\%$ ) on the respiration rate of activated sludge after the incubation period of 3 hours at the limit test concentration of 1000 mg/L.

## 2.2 Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC ( $\mu\text{g/l}$ ) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. NOEC for the species Zebra fish (*Brachydanio rerio*) of  $> 20 \mu\text{g/L}$  has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$\text{PNEC} = 20 \mu\text{g/L} / 10 = 2 \mu\text{g/L}$$

## 2.3 Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.001044623 / 2 = 0.000522312 \text{ i.e. } \text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

### Conclusion for environmental risk:

Use of Rilpivirine has been considered to result in insignificant environmental risk.

## 3. DEGRADATION

### 3.1 Biotic degradation

#### 3.1.1 Ready biodegradation

No data available

#### 3.1.2 Simulation study: Aerobic degradation in aquatic sediment systems:

Rilpivirine was investigated for its aerobic degradation in a 100-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [8]:

The route and rate of degradation of Rilpivirine in two aquatic systems (river and pond) under aerobic conditions were investigated at 20 °C in the dark.

The rates of dissipation (DT<sub>50</sub>, DT<sub>90</sub>) of Rilpivirine from the water phase and the entire system were calculated using first order kinetics and the Origin calculation software. All calculated DT<sub>50</sub> and DT<sub>90</sub> values are summarised in the following table:

System	Water*		Total system	
	DT <sub>50</sub> [days]	DT <sub>90</sub> [days]	DT <sub>50</sub> [days]	DT <sub>90</sub> [days]
River	1.3	4.2	307	>1 year
Pond	1.2	4.1	321	>1 year

Note: Calculated by applying first-order kinetics.

\*: Distribution of the test item into the sediment

The majority of the radioactivity found in the sediments was extractable, with values up to 90.0% of applied radioactivity for the river and 89.7% for the pond system. Non-extractable residues accounted for up to 12.7% of applied radioactivity for the river and 14.4% for the pond system throughout the study. Organic matter fractionation of the bound residues showed that the majority of the radioactivity was associated with the insoluble fraction (humin).

Radioactive carbon dioxide increased slightly from day 28 onwards but not exceed a mean amount of 1.2% in both systems. No other organic volatile compounds were formed at any time point during the study (<0.1% of applied).

A few minor metabolites were formed in the sediments, but none individually exceeded 3% of the applied radioactivity in either aquatic system.

In aerobic aquatic systems, Rilpivirine rapidly dissipated from the water phase by adsorption to the sediment. Once in the sediment, Rilpivirine was only slowly degraded. Some  $^{14}\text{CO}_2$  production and the formation of bound residues were observed.

### **Conclusion for degradation:**

Rilpivirine is potentially persistent.

## **4. BIOACCUMULATION**

### **4.1 Partition coefficient octanol/water**

The partition coefficient octanol/water was determined using guideline OECD 123. [6]

Log Pow = 4.66 at 25°C using the slow stirring method.

pH = min/6.98 - max 8.76

### **4.2 Bioconcentration**

The bioconcentration and depuration characteristics of Rilpivirine in the Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in a flow through system were examined according to OECD 305 [7].

$\text{BCF}_{\text{low dose}} = 137.2$

$\text{BCF}_{\text{high dose}} = 125.6$

The BCF -values indicate that Rilpivirine did not bioaccumulate in the rainbow trout.

### Conclusion for bioaccumulation:

Rilpivirine has low potential for bioaccumulation.

## 5. PBT-ASSESSMENT

	PBT-criteria	Results for Rilpivirine
Persistence	Half-life in freshwater: $DT_{50} > 40$ days Half-life in sediment: $DT_{50} > 120$ days	DT50 total system - river 307 days - pond 321 days
Bioaccumulation	$BCF > 2000$	$BCF_{low}$ dose = 137.2 $BCF_{high}$ dose = 125.6
Toxicity	Chronic NOEC < 10 $\mu\text{g/L}$	$NOEC_{algae} = > 0.022$ mg/L $NOEC_{daphnia} = >$ 0.032 mg/L $NOEC_{fish} = > 0,020$ mg/l

### Conclusion for PBT-assessment:

Rilpivirine should not be regarded as PBT/vPvB substance.

## 6. REFERENCES

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)

2. Höger S., TMC 278 (R278474): Toxicity to *Scenedesmus subspicatus* in a 72-Hour Algal Growth Inhibition Test (OECD 201); Harlan Laboratories Study B79356; JNJ Study RMD1020; December 10, 2008.
3. Höger S., TMC 278 (R278474): Effect on Survival and Reproduction of *Daphnia magna* in a Semi-Static Test over Three Weeks (OECD 211); Harlan Laboratories Study B79378; JNJ Study RMD1021; December 10, 2008.
4. Peither A., TMC 278 (R278474): Toxic Effects to Zebra fish (*Brachydanio rerio*) in an Early Life Stage Toxicity Test (OECD 210); Harlan Laboratories Study B79391; JNJ Study RMD1022; January 9, 2009.
5. Seyfried B., TMC 278 (R278474): Toxicity to Activated Sludge in a Respiration Inhibition Test (OECD 209); RCC Study Number B79345; JNJ Study RMD1019; October 20, 2008.
6. Weissenfeld M., TMC278: Slow Stirring Method for the Determination of the Partition Coefficient (1-Octanol / Water) (OECD 123); Harlan Laboratories Study D29255; JNJ Study RMD1149; July 19, 2011.
7. Burri R., Bioconcentration: flow-through fish test in the Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (OECD 305); Harlan Laboratories Study B79413; JNJ Study RMD1023; February 20, 2009.
8. Fahrbach M., Route and Rate of Degradation in Aerobic Aquatic Sediment Systems (OECD 308); Harlan Laboratories Study B79323; JNJ Study RMD1017; September 30, 2009.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken tätt försluten. Ta inte ut torkmedlet.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 50 mg/25 mg Rosa, ovala, bikonvexa*  
tabletter, cirka 14 x 7 mm, präglade med "SV J3T" på ena sidan.  
30 tablett(er) burk (fri prissättning), EF