

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ 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 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Juluca 50 mg/25 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 52 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska 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 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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 5.2).

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 4.5). 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 belägg för att äldre patienter behöver en annan dos än övriga vuxna patienter (se avsnitt 5.2).

#### *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 5.2).

#### *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 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Juluca till barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns i avsnitt 5.2, 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 4.4, 4.6, 5.1 och 5.2).

### Administreringssätt

#### Oral användning

Juluca måste tas peroralt, en gång dagligen **i samband med måltid** (se avsnitt 5.2). Den filmdragerade tablettens bör sväljas hel med vatten och inte tuggas eller krossas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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*).

### **4.4 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 4.5 och 5.1). 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 4.5).

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 4.5).

Juluca ska inte administreras samtidigt med antacida. Sådana läkemedel bör administreras 6 timmar före eller 4 timmar efter Juluca (se avsnitt 4.5).

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 4.5).

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 4.5). 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 4.5).

#### 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 4.6, 5.1 och 5.2).

#### 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) 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.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 5.2). 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 5.2).

*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 4.3 och 4.4).

*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-enzym.

Rilpivirin hämmar P-gp *in vitro* (IC<sub>50</sub> är 9,2 µM). 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<sub>50</sub> 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<sub>max</sub>", koncentration i slutet av doseringsintervall med "C<sub>τ</sub>").

**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 <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↑ ↓ %	Ingen dosjustering krävs
Tenofovirdisoproxil/ rilpivirin <sup>1,2</sup>	Tenofovir ↔ Rilpivirine AUC ↔	

	$C_{\min} \leftrightarrow$ $C_{\max} \leftrightarrow$  Tenofovir AUC $\uparrow$ 23% $C_{\min} \uparrow$ 24% $C_{\max} \uparrow$ 19%	
Tenofovir/afenamid/ dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Tenofovir/afenamid/ rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin $\leftrightarrow$	
Lamivudin/ dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$	Ingen dosjustering krävs.
Lamivudin/ rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$ (Har inte studerats)	
Entecavir/ dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Entecavir/ rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$ (Har inte studerats)	
Boceprevir/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 7 % $C_{\max} \uparrow$ 5 % $C_{\tau} \uparrow$ 8 %  Boceprevir $\leftrightarrow$ (Historiska kontroller).	Ingen dosjustering krävs.
Boceprevir/ rilpivirin	Rilpivirin $\uparrow$ (Har inte studerats, hämning av CYP3A-enzym)	
Daclatasvir/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow$ 33 % $C_{\max} \uparrow$ 29 % $C_{\tau} \uparrow$ 45 %  Daclatasvir $\leftrightarrow$	Ingen dosjustering krävs.
Daclatasvir/ rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$	
Simeprevir/ dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$	Ingen dosjustering krävs.
Simeprevir/rilpivirin	Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\min} \uparrow$ 25 % $C_{\max} \leftrightarrow$ Simeprevir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\min} \leftrightarrow$ $C_{\max} \uparrow$ 10 %	
Sofosbuvir/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.

Sofosbuvir/rilpivirin	<p>Rilpivirin ↔  AUC ↔  C<sub>min</sub> ↔  C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Sofosbuvir ↔  AUC ↔  C<sub>max</sub> ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔  AUC ↔  C<sub>max</sub> ↔</p>	
<p>Ledipasvir/sofosbuvir /dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Ledipasvir/sofosbuvir /rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔  (Har inte studerats)</p> <p>Rilpivirin ↔  AUC ↓ 5 %  C<sub>min</sub> ↓ 7 %  C<sub>max</sub> ↓ 3 %</p> <p>Ledipasvir ↔  AUC ↑ 2 %  C<sub>min</sub> ↑ 2 %  C<sub>max</sub> ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir ↔  AUC ↑ 5 %  C<sub>max</sub> ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔  AUC ↑ 8 %  C<sub>min</sub> ↑ 10 %  C<sub>max</sub> ↑ 8 %</p>	Ingen dosjustering krävs.
<p>Sofosbuvir/ velpatasvir/ dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Sofosbuvir/ velpatasvir/ rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔  (Har inte studerats)</p> <p>Rilpivirin ↔  AUC ↔  C<sub>min</sub> ↔  C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Sofosbuvir ↔  AUC ↔  C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007 ↔  AUC ↔  C<sub>min</sub> ↔  C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Velpatasvir ↔  AUC ↔  C<sub>min</sub> ↔  C<sub>max</sub> ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.
<p>Ribavirin/dolutegravir</p> <p>Ribavirin/rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔  (Har inte studerats)</p> <p>Rilpivirin ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.



	(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 4.3).
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 dolutegravir/rilpivirin, med reducerad terapeutisk effekt av Juluca som följd. Samtidig administrering av Juluca med sådana metabola inducerare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymen).	
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ Har inte studerats. Minskning förväntas på grund av induktion av UGT1A1 och CYP3A-enzymen, minskad exponering liknande den som observerades med karbamazepin förväntas.	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 4.3).
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital/ rilpivirin	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikanta minskningar av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymen).	
<i>Antimykotika (azoler)</i>		
Ketokonazol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Ketokonazol/ rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin AUC ↑ 49 % C <sub>min</sub> ↑ 76 % C <sub>max</sub> ↑ 30 % (hämning av CYP3A-	

	<p>enzymer).</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>Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol/ rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)</p> <p>Rilpivirin ↑ Har inte studerats. Kan höja plasmakoncentrationen av rilpivirin (hämmning av CYP3A-enzymen).</p>	Ingen dosjustering krävs.
<i>Örtpreparat</i>		
<p>Johannesört/ dolutegravir</p> <p>Johannesört/rilpivirin</p>	<p>Dolutegravir ↓ Har inte studerats. Minskning förväntas på grund av induktion av UGT1A1 och CYP3A-enzymen, en liknande reduktion i exponering som observerades med karbamazepin förväntas.</p> <p>Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymen).</p>	Samtidig administrering kan orsaka signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till reducerad terapeutisk effekt av Juluca. Samtidig administrering av Juluca och johannesört är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<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>	Samtidig administrering kan orsaka signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till reducerad terapeutisk effekt av Juluca. Samtidig administrering av Juluca med protonpumpshämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ rilpivirin	Omeprazol AUC ↓ 14 % C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↓ 14 %  Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).	
<i>H<sub>2</sub>-recepterantagonister</i>		
Famotidin Cimetidin Nizatidin Ranitidin/dolutegravir  Famotidin/rilpivirin <sup>1,2</sup> 40 mg enstaka dos tagen 12 timmar före rilpivirin  Famotidin/rilpivirin <sup>1,2</sup> 40 mg enstaka tagen 2 timmar före rilpivirin  Famotidin/rilpivirin <sup>1,2</sup> 40 mg enstaka tagen 4 timmar efter rilpivirin  Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)  Rilpivirin AUC ↓ 9 % C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔  Rilpivirin AUC ↓ 76 % C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↓ 85 % (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).  Rilpivirin AUC ↑ 13 % C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑ 21 %  Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH).	Kombinationen Juluca och H <sub>2</sub> -receptorantagonister ska användas med särskild försiktighet. Endast H <sub>2</sub> - receptorantagonister som kan doseras en gång dagligen ska användas.  H <sub>2</sub> -receptorantagonister ska tas väl avskilt i tid från administrering av Juluca (minst 4 timmar efter eller 12 timmar före)
<i>Antacida och kosttillskott</i>		
Antacida (t.ex. aluminium magnesiumhydroxid, och/eller kalciumkarbonat)/ dolutegravir <sup>1</sup>  Antacida (t.ex.	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % C <sub>24</sub> ↓ 74 % (Komplex som binder till flervärda joner).  Rilpivirin ↓	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).

aluminium magnesiumhydroxid, och/eller kalciumkarbonat)/ rilpivirin	Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen 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.  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).
Järntillskott/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplex som binder till flervärda joner).	
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 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
Prednison/rilpivirin	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. Samtidig administrering av Juluca med systemiskt dexametason är kontraindicerad (med undantag av enstaka dos) se avsnitt 4.3. Alternativ ska övervägas, särskilt vid långtidsanvändning.
Dexametason/ rilpivirin (systemiskt, förutom vid användning av enstaka dos)	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Dosberoende minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (induktion av CYP3A-enzymen).	
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/ dolutegravir <sup>1</sup>	Metformin ↑ AUC ↑ 79 % C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑ 66 %	Dosjustering av metformin ska övervägas vid 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 4.4).
Metformin/rilpivirin <sup>1</sup>	Metformin AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin/	Dolutegravir ↓	Samtidig administrering kan orsaka signifikant

dolutegravir <sup>1</sup>	AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymen)	minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till reducerad terapeutisk effekt av Juluca. Samtidig administrering av Juluca med rifampicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifampicin/rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin AUC ↓ 80 % C <sub>min</sub> ↓ 89 % C <sub>max</sub> ↓ 69 % (induktion av CYP3A-enzymen).  Rifampicin AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Rifabutin/ dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymen).	Samtidig administrering orsakar sannolikt signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin (induktion av CYP3A-enzymen). När 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).
Rifabutin/rilpivirin <sup>1</sup> 300 mg en gång dagligen <sup>2</sup>	Rifabutin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
300 mg en gång dagligen (+ 25 mg rilpivirin en gång dagligen)	Rilpivirin AUC ↓ 42 % C <sub>min</sub> ↓ 48 % C <sub>max</sub> ↓ 31 %	
300 mg en gång dagligen (+ 50 mg rilpivirin en gång dagligen)	Rilpivirin AUC ↑ 16 % * C <sub>min</sub> ↔ * C <sub>max</sub> ↑ 43 % *	
	* jämfört med endast 25 mg rilpivirin en gång dagligen  (induktion av CYP3A-enzymen).	
Rifapentin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats)	Samtidig administrering kan orsaka signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin. Detta kan leda till reducerad terapeutisk effekt av

Rifapentin/rilpivirin	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Signifikant minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas.	Juluca (induktion av CYP3A-enzym). Samtidig administrering av Juluca med rifapentin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Antimalariamedel</i>		
Artemeter/lumefantrin /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Kombinationen av Juluca och artemeter/lumefantrin ska användas med försiktighet.
Artemeter/lumefantrin /rilpivirin	Rilpivirin ↓ Har inte studerats. Minskad exponering av rilpivirin förväntas (hämmning av CYP3A-enzym).	
Atovakon/proguanil /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering kävs.
Atovakon/proguanil /rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	
<i>Makrolidantibiotika</i>		
Klaritromycin Erytromycin /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Om möjligt ska alternativ såsom azitromycin övervägas.
Klaritromycin Erytromycin /rilpivirin	Rilpivirin ↑ Har inte studerats. Ökad exponering av rilpivirin förväntas (hämmning av CYP3A-enzym).	
<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 <sub>max</sub> ↔  *baserat på historiska kontroller.	

<i>Analgetika</i>		
Metadon/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % Cτ ↓ 1 %	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.
Metadon/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔*  R(-)-metadon: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  *baserat på historiska kontroller.	
Paracetamol/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Paracetamol/ rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 26 % C <sub>max</sub> ↔  Paracetamol: AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<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 (hämmning av P-gp i tarmen).	
<i>HMG CO-A-reduktashämmare</i>		
Atorvastatin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Atorvastatin/ rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↓ 9 %  Atorvastatin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↓ 15 % C <sub>max</sub> ↑ 35 %	

<i>Fosfodiesteras-5-hämmare (PDE-5)</i>		
Sildenafil/dolutedgravir	Dolutedgravir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Sildenafil/rilpivirin <sup>1,2</sup>	Rilpivirin AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Sildenafil AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Vardenafil Tadalafil/ dolutedgravir	Dolutedgravir ↔ (Har inte studerats)	Ingen dosjustering krävs.
Vardenafil Tadalafil/ rilpivirin	Rilpivirin ↔ (Har inte studerats)	

<sup>1</sup> Interaktionen mellan dolutedgravir 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 5.1). Juluca ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel med känd risk för torsade de pointes.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

I djurstudier på reproduktionstoxicitet passerade dolutedgravir placenta. Djurstudier med dolutedgravir eller rilpivirin visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Lägre exponering av dolutedgravir och rilpivirin observerades under graviditet (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

Användning av Juluca rekommenderas inte under graviditet.

### Amning

Det är okänt om dolutedgravir eller rilpivirin utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att dolutedgravir och rilpivirin utsöndras i mjölk. Hos lakterande råttor som fick en peroral engångsdos dolutedgravir om 50 mg/kg 10 dagar postpartum kunde dolutedgravir 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 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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.

## **4.8 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 5.1) 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 4.4).

### 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**

Organsystem	Frekvens-kategori*	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	vanliga	minskat antal vita blodkroppar  sänkt hemoglobinvärde  minskat antal trombocyter
	mindre vanliga	överkänslighet (se avsnitt 4.4)
	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
Muskuloskeletal 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 ökning 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  $\mu\text{mol/l}$  (intervall -26,5 till 51,2  $\mu\text{mol/l}$ ). 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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 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.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR21

#### 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 omvänd 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*

$\text{IC}_{50}$  för dolutegravir i olika laboratoriestammar 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  $\text{IC}_{50}$ -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  $\text{IC}_{50}$  i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02-2,14).  $\text{IC}_{50}$  för 3 hiv-2-isolat var i genomsnitt 0,18 nM (intervall 0,09-0,61).

Rilpivirin visade aktivitet mot laboriöstammar av vildtyps-hiv-1 i en akut-infekterad T-celinje med ett median-IC<sub>50</sub>-värde för hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin uppvisade begränsad aktivitet *in vitro* mot hiv-2 med IC<sub>50</sub>-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*

Seriepassage används för att studera resistensutveckling *in vitro*. Vid användning av laboriöstammen hiv-1 IIIB 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<sub>50</sub> 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 virologisk 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 provaren 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 supratherapeutiska 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 korrigering 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<sub>max</sub> som var cirka 2,6 respektive 6,7 gånger högre än det genomsnittliga C<sub>max</sub>-värde vid steady state som observerades med den rekommenderade dosen 25 mg rilpivirin en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

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 (snapshotalgoritmen)**

	Poolade data*** från SWORD-1 SWORD-2	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml</b>	486 (95 %)	485 (95 %)
<b>Behandlingsdifferens*</b>	-0,2 (-3,0; 2,5)	
<b>Inget virologiskt svar**</b>	3 (<1 %)	6 (1 %)
<b>Orsaker</b>		
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 %)
<b>Orsaker</b>		
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 förbestämmd 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 4.2, 4.4 och 5.2.

### Pediatrisk 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.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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 tabletter. 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 4.2). 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 blod-plasmakvot 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 6–10 % 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 4.5).

*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 4.2).

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 (CL<sub>cr</sub> <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 4.2).

#### *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 samtidig infektion 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 4.2, 4.4 och 4.6).

Hos kvinnor som fick 25 mg rilpivirin en gång dagligen under graviditetens andra trimester var de genomsnittliga intraindividuell värdena  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  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 4.2, 4.4 och 4.6).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### 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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mannitol (E421)  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon (K29/32)  
Natriumstärkelseglykolat  
Natriumstearylfumarat  
Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Povidon (K30)  
Polysorbat 20  
Kiselbehandlad mikrokristallin cellulosa

#### Tablettdragering

Polyvinylalkohol – partiellt hydrolyserad  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Talk  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnskyddande lock av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Varje förpackning består av en burk innehållande 30 filmdragerade tabletter och ett torkmedel.

Flerpack innehåller 90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter. Varje förpackning med 30 filmdragerade tabletter innehåller ett torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (ENDAST INDIVIDUELLA FÖRPACKNINGAR)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Juluca 50 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/rilpivirin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat.  
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1282/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

juluca

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG (ENDAST FLERPACK – MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Juluca 50 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/rilpivirin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat.  
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Flerpack: 90 (3 förpackningar med 30) tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1282/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

juluca

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG ( UTAN BLUE BOX – DEL I FLERPACK)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Juluca 50 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/rilpivirin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat.  
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter. Del i flerpack, får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÅKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1282/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

juluca

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURKEN**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Juluca 50 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/rilpivirin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat.  
Läs bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare UK Limited

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Juluca 50 mg/25 mg filmdragerade tabletter dolutegravir/rilpivirin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Juluca är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Juluca
3. Hur du tar Juluca
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Juluca ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Juluca är och vad det används för

Juluca är ett läkemedel som innehåller två aktiva substanser som används för att behandla humant immunbristvirus (hiv)-infektion: dolutegravir och rilpivirin. Dolutegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare (INI)* och rilpivirin tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI)*.

Juluca används för att behandla hiv hos vuxna från 18 års ålder som tar andra antiretrovirala läkemedel och vars hiv-1-infektion varit under kontroll i minst 6 månader. Juluca ersätter de antiretrovirala läkemedel du tar nu.

Juluca håller mängden hiv-virus i kroppen på en låg nivå. Det bidrar till att bibehålla antalet CD4-celler i ditt blod. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Juluca

##### Ta inte Juluca:

- om du är allergisk mot dolutegravir eller rilpivirin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Ta inte Juluca om du tar något av följande läkemedel** eftersom de kan påverka hur Juluca verkar:

- dofetilid (ett läkemedel för att behandla hjärtsjukdomar)
- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (läkemedel för behandling av epilepsi och för att förebygga krampanfall)
- rifampicin, rifapentin (läkemedel som används för att behandla vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos)

- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (läkemedel för att förebygga och behandla magsår, halsbränna eller refluxsjukdom)
- dexametason (en kortikosteroid som används vid många tillstånd såsom inflammation och allergiska reaktioner) när det tas via munnen eller injiceras, med undantag av behandling som engångsdos
- växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (används vid lätt nedstämdhet och lindring oro).

Om du tar något av ovanstående läkemedel ska du fråga din läkare om alternativ.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Juluca.

#### Allergiska reaktioner

Juluca innehåller dolutegravir. Dolutegravir kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Juluca.

→ **Läs informationen** under ”Allergiska reaktioner” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

#### Leverbesvär inklusive hepatit B och/eller C

Tala om för läkaren om du har eller har haft **leverbesvär**, inklusive hepatit B och/eller C. Läkaren kan behöva bedöma hur svår din leversjukdom är innan beslut om du kan behandlas med Juluca fattas.

#### Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion får andra problem, som kan vara allvarliga.

Dessa inkluderar:

- symtom på infektioner och inflammationer
- ledsmärta, stelhet och skelettbesvär.

Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Juluca.

→ **Läs informationen under ”Andra eventuella biverkningar” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

#### Skydda andra

Hiv-infektion sprids vid sexuell kontakt med någon som är smittad, eller genom överföring av smittat blod (t.ex. genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, även om risken minskar med en effektiv antiretroviral behandling. Diskutera med din läkare vilka åtgärder du behöver vidta för att undvika att smitta andra.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel är inte avsett för användning till barn eller ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Juluca**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

**Juluca får inte tas** med vissa andra läkemedel (se ”Ta inte Juluca” ovan i avsnitt 2).

Vissa läkemedel kan påverka hur Juluca verkar, eller ökar risken att få biverkningar. Juluca kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

**Tala om för din läkare** om du tar något av läkemedlen *i listan nedan*:

- Metformin, för behandling av **diabetes**.
- Läkemedel som kan orsaka livshotande oregelbunden hjärtrytm (*torsade de pointes*). Då många olika läkemedel kan framkalla detta tillstånd bör du fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Läkemedel som kallas **antacida** och används mot **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**. **Ta inte antacida** under 6 timmar innan du ska ta Juluca, eller under de närmaste 4 timmarna efter att du tagit Juluca (se även avsnitt 3, "Hur du tar Juluca").
- **Kalciumtillskott, järntillskott och multivitaminer** ska tas samtidigt som Juluca i samband med måltid. Om du inte kan ta dessa kosttillskott samtidigt som Juluca **ska du inte ta kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer** under 6 timmar innan du ska ta Juluca, eller under de närmaste 4 timmarna efter att du tagit Juluca (se även avsnitt 3 "Hur du tar Juluca").
- Läkemedel som kallas **H<sub>2</sub>-receptorantagonister** (till exempel cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin) för behandling av **magsår** eller för att lindra **halsbränna orsakad av refluxsjukdom**. **Ta inte dessa läkemedel** under 12 timmar innan du ska ta Juluca, eller under de närmaste 4 timmarna efter att du tagit Juluca (se även avsnitt 3, Hur du tar Juluca").
- Något läkemedel för behandling av **hiv-infektion**.
- Rifabutin, för behandling av tuberkulos (tbc) och andra **bakterieinfektioner**. Om du tar rifabutin kan läkaren behöva ge dig ytterligare en dos av rilpivirin för att behandla din hiv-infektion (se avsnitt 3, "Hur du tar Juluca").
- Artemeter/lumefantrin som används för att förebygga att du får malaria.
- Klaritromycin och erytromycin, för behandling av **bakterieinfektioner**. Metadon, som används för behandling av opioidberoende.
- Dabigatranetexilat, som används för att behandla eller förebygga **blodproppar**.

→ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar något av dessa läkemedel. Läkaren kan besluta att du behöver gå på fler kontroller.

### Graviditet

Om du är gravid, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

→ **Användning av Juluca rekommenderas inte. Rådfråga läkare.**

### Amning

**Kvinnor som är hiv-positiva får inte amma** eftersom hiv-infektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken.

**Det är inte känt** om innehållsämnen i Juluca kan gå över till bröstmjolk.

Om du ammar eller funderar på att börja amma:

→ **Tala med din läkare omgående.**

### Körförmåga och användning av maskiner

Juluca kan göra dig yr, trött eller dåsig och/eller ge andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

→ Kör inga fordon och använd inga maskiner om du inte är säker på att du är påverkad av detta.

### Juluca innehåller laktos

Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter bör du prata med din läkare innan du tar detta läkemedel.

## 3. Hur du tar Juluca

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos av Juluca är **en tablett dagligen**. Juluca **måste tas i samband med måltid**. Måltiden är viktig för att du ska få rätt nivå av läkemedel i kroppen. Enbart en proteinrik näringsdryck ersätter inte en måltid.
- Tugga, krossa eller dela inte tablett, för att säkerställa att hela dosen tas.

### Rifabutin

Rifabutin, ett läkemedel som används för behandling av vissa bakterieinfektioner, kan minska mängden av Juluca i kroppen så att det får sämre verkan.

Om du tar rifabutin kan läkaren behöva ge dig en extra dos rilpivirin. Ta rilpivirintabletten samtidigt som du tar Juluca.

→ Tala med din läkare för ytterligare information om behandling med rifabutin tillsammans med Juluca.

### Antacida

Antacida, som används mot matsmältningsbesvär och halsbränna, kan göra att Juluca inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

Ta inte antacida under 6 timmar innan du ska ta Juluca, eller under de närmaste 4 timmarna efter att du tagit Juluca.

→ Tala med din läkare för ytterligare information kring att ta syraneutraliserande läkemedel tillsammans med Juluca.

### Kalciumtillskott, järntillskott och multivitaminer

Kalcium- och järntillskott eller multivitaminer kan göra att Juluca inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

Kalcium- och järntillskott eller multivitaminer ska tas samtidigt som Juluca. Juluca ska tas tillsammans med måltid.

Om du inte kan ta dessa kosttillskott samtidigt som Juluca ska du inte ta kalcium- eller järntillskott eller multivitaminer under 6 timmar innan du ska ta Juluca, eller under de närmaste 4 timmarna efter att du tagit Juluca.

→ Tala med din läkare för ytterligare information om hur du tar kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer tillsammans med Juluca.

### H<sub>2</sub>-receptorantagonister (till exempel cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin)

H<sub>2</sub>-receptorantagonister kan göra att Juluca inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

Ta inte sådana läkemedel under 12 timmar innan du ska ta Juluca, eller under de närmaste 4 timmarna efter att du tagit Juluca.

→ Tala med din läkare för ytterligare information om hur du tar dessa läkemedel tillsammans med Juluca.

### **Om du har tagit för stor mängd av Juluca**

Om du har tagit för många Juluca-tabletter **ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal**. Visa dem om möjligt Julucaförpackningen.

### **Om du har glömt att ta Juluca**

Om märker att du har missat en dos inom 12 timmar från den tidpunkt då du brukar ta Juluca, måste du ta tablett så snart som möjligt. Du måste ta Juluca tillsammans med en måltid. Ta sedan nästa dos som vanligt. Om du märker det senare än efter 12 timmar ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos som vanligt.

→ **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos.

Om du kräks mindre än 4 timmar efter att du har tagit Juluca, ska du ta en ny tablett tillsammans med en måltid. Om du kräks mer än 4 timmar efter att du har tagit Juluca, behöver du inte ta någon ny tablett förrän du ska ta nästa schemalagda dos.

### **Sluta inte ta Juluca utan att prata med din läkare**

Ta Juluca så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. **Därför är det mycket viktigt att du talar med din läkare om din hälsa skulle förändras på något sätt.**

##### Allergiska reaktioner

Juluca innehåller dolutegravir. Dolutegravir kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion som kallas *överkänslighetsreaktion*. Det är en mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) reaktion hos personer som tar dolutegravir. Om du får något av följande symtom:

- hudutslag
- hög temperatur (*feber*)
- brist på ork (*kraftlöshet*)
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- muskel- eller ledvärk.

→ **Sök läkare omedelbart.** Läkaren kan besluta att ta prover för att kontrollera din lever, dina njurar eller ditt blod och eventuellt att du ska sluta ta Juluca.

##### Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 användare**:

- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- illamående
- sömnsvårigheter (*insomni*).

Mycket vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjda leverenzymvärden (aminotransferaser)
- förhöjt kolesterol
- förhöjt pankreasamylas (ett matspjälkningsenzym).

##### Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 användare**:

- aptitlöshet
- hudutslag
- klåda (*pruritus*)
- kräkningar
- magsmärtor (*smärtor i buken*) eller magbesvär
- gasbildning (*flatulens*)
- dåsighet
- sömnsvårigheter
- onormala drömmar
- brist på ork (*kraftlöshet*)
- depression (djup sorgsenhet och mindervärdes känslor)
- nedstämdhet
- ångest
- muntorrhet.



Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- ökad mängd enzymer som produceras i musklerna (kreatinfosfokinas)
- minskat antal blodplättar som deltar i blodets koagulation
- minskat antal vita blodkroppar
- sänkt hemoglobinvärde
- ökad halt av triglycerider (en typ av fett)
- ökad halt av lipas (ett enzym som är involverat i fettnedbrytning)
- ökad halt av bilirubin (ett test på leverfunktionen) i blodet.

### Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 användare**.

- allergisk reaktion (*överkänslighet*) (se "allergiska reaktioner" tidigare i detta avsnitt)
- inflammation i levern (*hepatit*)
- självmordstankar och självmordsbeteende (framför allt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska hälsoproblem)
- ledsmärta
- muskelsmärta.

### Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000 användare**.

- leversvikt (tecken inkluderar gul hud och ögonvitor eller ovanligt mörkfärgad urin).

### Har rapporterats

Förekommer hos ett okänt antal användare:

- tecken eller symtom på inflammation eller infektion, till exempel feber, frossbrytningar, svettningar (*immunreaktiveringssyndrom*).

### Andra eventuella biverkningar

Personer som tar en kombinationsbehandling mot hiv kan få andra biverkningar.

### Symtom på infektioner och inflammationer

Personer med avancerad hiv-infektion (aids) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). Infektionssymtom kan utvecklas orsakade av gamla infektioner som blossar upp igen när kroppen börjar bekämpa dem. Symtomen består vanligen av **feber** samt några av följande:

- huvudvärk
- magsmärtor
- andningssvårigheter.

När immunsystemet blir starkare kan det även i sällsynta fall angripa friska kroppsvävnader (autoimmun sjukdom). Symtomen på autoimmun sjukdom kan utvecklas flera månader efter att du inlett behandling mot din hiv-infektion. Symtomen kan inkludera:

- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag) och skakningar
- hyperaktivitet (överdriven rastlöshet och rörelser)
- svaghet som börjar i händer och fötter och som sen förflyttar sig mot bålen.

**Om du får symtom på en infektion** eller om du märker några av symtomen som nämns ovan:

→ **Sök läkare omedelbart.** Ta inte något annat läkemedel mot infektion utan din läkares inrådan.

### Ledsmärtor, stelhet och benproblem

En del personer som tar kombinationsbehandling mot hiv drabbas av *osteonekros*. Detta innebär att delar av skelettvävnaden dör eftersom blodförsörjningen till skelettet minskar. Personer har ökad risk att utveckla detta tillstånd:

- om de har tagit kombinationsbehandlingen länge
- om de även tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

#### **Tecken på osteonekros är:**

- stelhet i lederna
- värk och smärta i lederna (särskilt i höfter, knän eller skuldror)
- svårigheter att röra sig.

Om du får något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Juluca ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

#### **Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är dolutegravir och rilpivirin. Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir och rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, povidon (K29/32), natriumstärkelseglykolat, natriumstearylfumarat, laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, povidon (K30), polysorbat 20, kiselbehandlad mikrokristallin cellulosa, polyvinylalkohol – delvis hydrolyserad, titandioxid (E171), makrogol, talk, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172).
- Det här läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos vilket innebär att det är ”i stort sett natriumfritt”.

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Juluca filmdragerade tabletter är rosa, ovala, bikonvexa tabletter märkta med ”SV J3T” på ena sidan.

De filmdragerade tabletterna tillhandahålls i burkar med barnskyddande lock.

Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter och ett torkmedel för att minska fukt. När burken har öppnats ska torkmedlet lämnas kvar i burken, ta inte ut det.

Det finns också flerpack med 90 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 30 filmdragerade tabletter).

Eventuellt finns inte alla förpackningsstorlekar i ditt land.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannien

**Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
vii.v.med.info@viihealthcare.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viihealthcare.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 397000  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.