

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Juluca 50 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir et du chlorhydrate de rilpivirine correspondant à 25 mg de rilpivirine.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 52 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rose, ovale et biconvexe, d'environ 14 x 7 mm, gravé « SV J3T » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Juluca est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dolutégravir/rilpivirine doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

La dose recommandée de Juluca est d'un comprimé par jour. Le comprimé doit être pris au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

Le dolutégravir et la rilpivirine sont disponibles séparément dans les cas où l'arrêt, ou une adaptation posologique, de l'une des substances actives serait indiqué (voir rubrique 4.5). Dans ces cas, le médecin doit se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Juluca, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible au cours d'un repas, s'il reste plus de 12 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise de dolutégravir/rilpivirine, un autre comprimé de dolutégravir/rilpivirine doit être pris avec un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures suivant la prise

de dolutégravir/rilpivirine, il n'a pas besoin de prendre une autre dose de dolutégravir/rilpivirine avant la prochaine dose normalement prévue.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation de Juluca chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale à un stade terminal, dolutégravir/rilpivirine doit être utilisé avec prudence, car les concentrations plasmatiques de rilpivirine peuvent être augmentées en cas de dysfonctionnement rénal (voir rubriques 4.5 et 5.2). Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés bien que l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne devraient pas affecter l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Dolutégravir/rilpivirine doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) ; dolutégravir/rilpivirine n'est par conséquent pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Juluca chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Juluca doit être pris par voie orale, une fois par jour, **au cours d'un repas** (voir rubrique 5.2). Il est recommandé d'avaler le comprimé pelliculé en entier avec de l'eau, et de ne pas le mâcher ou l'écraser.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec les médicaments suivants :

- fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine);
- carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne;
- rifampicine, rifapentine;
- inhibiteurs de la pompe à proton tels que : oméprazole, ésomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole;
- dexaméthasone systémique, sauf en cas de traitement par dose unique;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par dolutégravir ; celles-ci étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique sévère. Dolutégravir/rilpivirine doit être interrompu immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction

d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt de dolutégravir/rilpivirine en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Pour les augmentations des taux de lipides et du poids corporel, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Cardiovasculaire

A des doses supra-thérapeutiques (75 et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5 et 5.1). La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Dolutégravir/rilpivirine doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que dolutégravir/rilpivirine ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Patients atteints d'une hépatite B ou C

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Les médecins doivent se référer aux recommandations en vigueur pour la prise en charge médicale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Des données limitées sont disponibles chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C. Une incidence plus élevée des augmentations des tests hépatiques (Grade 1) a été observée chez les patients traités par dolutégravir et rilpivirine co-infectés par le virus de l'hépatite C par rapport à ceux qui n'étaient pas co-infectés. La surveillance de la fonction hépatique est recommandée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C.

Interactions avec d'autres médicaments

Dolutégravir/rilpivirine ne doit pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux destinés

au traitement du VIH (voir rubrique 4.5).

Juluca ne doit être pris avec aucun autre médicament contenant du dolutégravir ou de la rilpivirine, sauf en cas de co-administration avec la rifabutine (voir rubrique 4.5).

Antagonistes du récepteur H₂

Dolutégravir/rilpivirine ne doit pas être co-administré en même temps que des antagonistes du récepteur H₂. Il est recommandé d'administrer ces médicaments soit 12 heures avant, soit 4 heures après la prise de dolutégravir/rilpivirine (voir rubrique 4.5).

Antiacides

Dolutégravir/rilpivirine ne doit pas être co-administré en même temps que des antiacides. Il est recommandé d'administrer ces médicaments soit 6 heures avant, soit 4 heures après la prise de dolutégravir/rilpivirine (voir rubrique 4.5).

Suppléments et compléments multi-vitaminés

Les suppléments en calcium, ou en fer ou les compléments multi-vitaminés doivent être co-administrés en même temps que dolutégravir/rilpivirine, avec un repas. Si les suppléments en calcium, ou en fer ou les compléments multi-vitaminés ne peuvent pas être pris en même temps que dolutégravir/rilpivirine, il est recommandé d'administrer ces produits soit 6 heures avant, soit 4 heures après la prise de dolutégravir/rilpivirine (voir rubrique 4.5).

Metformine

Le dolutégravir augmente les concentrations de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir/rilpivirine afin de maintenir le contrôle de la glycémie (voir rubrique 4.5). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est par conséquent important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir/rilpivirine. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a – clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 mL/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Excipients

Juluca contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase total ou de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Juluca est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux destinés au traitement du VIH. Par conséquent, l'information concernant les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antirétroviraux n'est pas fournie.

Juluca contient du dolutégravir et de la rilpivirine ; par conséquent, les interactions identifiées avec chacune de ces substances actives s'appliquent à Juluca. Les études d'interaction ont été réalisées chez l'adulte uniquement.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir et de la rilpivirine

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT)1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du cytochrome P450 (CYP)3A4, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1). L'administration concomitante de dolutégravir/rilpivirine avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir Tableau 1).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains médicaments antiacides (voir Tableau 1).

La rilpivirine est principalement métabolisée par le CYP3A. Par conséquent, les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A peuvent affecter la clairance de la rilpivirine (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de dolutégravir/rilpivirine avec des médicaments inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de la rilpivirine, pouvant réduire l'effet thérapeutique de dolutégravir/rilpivirine (voir Tableau 1). L'administration concomitante de dolutégravir/rilpivirine avec des médicaments qui inhibent le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (voir Tableau 1). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale à un stade terminal, l'association de dolutégravir/rilpivirine avec un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si le bénéfice est supérieur au risque (voir rubrique 4.2).

L'administration concomitante de dolutégravir/rilpivirine avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine, pouvant potentiellement réduire l'effet thérapeutique de dolutégravir/rilpivirine.

Effet du dolutégravir et de la rilpivirine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la P-gp (pour plus d'informations voir rubrique 5.2).

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1). *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 et/ou de MATE1 (par ex., fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (voir Tableau 1 et les rubriques 4.3 et 4.4).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

La rilpivirine, administrée à la posologie de 25 mg une fois par jour, ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition aux médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome (CYP).

La rilpivirine inhibe la P-gp *in vitro* (CI₅₀ de 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la digoxine. Cependant, il ne peut être exclu que la rilpivirine puisse augmenter l'exposition à d'autres médicaments transportés par la P-gp qui sont plus sensibles à l'inhibition par la P-gp dans l'intestin, tel que le dabigatran étexilate.

La rilpivirine inhibe *in vitro* le transporteur MATE-2K avec une CI₅₀ < 2,7 nM. Les conséquences cliniques de cette observation ne sont actuellement pas connues.

Tableau des interactions

Le tableau 1 présente la liste des interactions établies et théoriques, entre le dolutégravir, la rilpivirine et les médicaments co-administrés.

(le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; « C_{max} » signifie la concentration maximum observée ; « C_{min} » signifie la concentration minimum observée, « C_τ » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises).

Tableau 1: Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Substances actives antivirales		
Ténofovir disoproxil / Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Ténofovir ↔	
Ténofovir disoproxil / Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Ténofovir ASC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Ténofovir alafénamide / Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ténofovir alafénamide / Rilpivirine ¹	Rilpivirine ↔	
Lamivudine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Lamivudine/ Rilpivirine	(non étudiée)	
Entecavir / Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Entecavir / Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (non étudiée)	
Daclatasvir/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
	Daclatasvir ↔	
Daclatasvir/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔	
Siméprevir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Siméprevir/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ ASC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Siméprevir ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
Sofosbuvir / Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sofosbuvir / Rilpivirine	Rilpivirine ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C _{max} ↑ 21%	
	Métabolite GS-331007 du Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C _{max} ↔	
Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirine	Rilpivirine ↔ ASC ↓ 5% C _{min} ↓ 7% C _{max} ↓ 3% Ledipasvir ↔ ASC ↑ 2%	

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1% Sofosbuvir ↔ ASC ↑ 5% C_{max} ↓ 4% Métabolite GS-331007 du Sofosbuvir ↔ ASC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%	
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C_{max} ↔ Métabolite GS-331007 du Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Velpatasvir ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	
Ribavirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ribavirine/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (non étudiée)	
Autres substances actives		
<i>Anti-arythmiques</i>		
Digoxine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Digoxine/ Rilpivirine ¹	Rilpivirine ↔ Digoxine ASC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49%	Les inducteurs métaboliques peuvent entraîner une diminution significative des concentrations

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Carbamazépine/ Rilpivirine	C_{max} ↓ 33% $C\tau$ ↓ 73% Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (induction des enzymes CYP3A).	plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine, pouvant résulter en une perte de l'effet thérapeutique. La co-administration de dolutégravir/rilpivirine avec ces inducteurs métaboliques est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ Non étudiée. Une diminution est attendue en raison de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; une réduction de l'exposition similaire à celle observée avec la carbamazépine est attendue.	Les inducteurs métaboliques peuvent entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine, pouvant résulter en une perte de l'effet thérapeutique. La co-administration de dolutégravir/rilpivirine avec ces inducteurs métaboliques est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital/ Rilpivirine	Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (induction des enzymes CYP3A).	
<i>Médicaments antifongiques azolés</i>		
Kétoconazole/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Kétoconazole/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine ASC ↑ 49% C_{min} ↑ 76% C_{max} ↑ 30% (inhibition des enzymes CYP3A). Kétoconazole ASC ↓ 24% C_{min} ↓ 66% C_{max} ↔ (induction du CYP3A en raison de fortes doses de rilpivirine administrées pendant l'étude).	
Fluconazole Itraconazole	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Isavuconazole Posaconazole Voriconazole/ Dolutégravir Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole Voriconazole/ Rilpivirine	Rilpivirine ↑ Non étudiée. Peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A).	
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis/ Dolutégravir Millepertuis/ Rilpivirine	Dolutégravir ↓ Non étudiée. Une diminution est attendue en raison de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; une réduction de l'exposition similaire à celle observée avec la carbamazépine est attendue. Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (induction des enzymes CYP3A).	La co-administration peut entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine, pouvant résulter en une perte de l'effet thérapeutique de dolutégravir/rilpivirine. La co-administration de dolutégravir/rilpivirine avec du millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Inhibiteurs des canaux potassiques</i>		
Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)/ Dolutégravir	Fampridine ↑	La co-administration avec le dolutégravir peut provoquer des convulsions en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de fampridine via l'inhibition du transporteur OCT2 ; la co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de fampridine avec dolutégravir/rilpivirine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Inhibiteurs de la pompe à proton</i>		
Oméprazole Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Esomeprazole/ Dolutégravir Oméprazole/ Rilpivirine ^{1,2}	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ASC ↓ 40% C _{min} ↓ 33%	La co-administration peut entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine, pouvant résulter en une perte de l'effet thérapeutique de dolutégravir/rilpivirine. La co-administration de dolutégravir/rilpivirine avec des inhibiteurs de la pompe à proton est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Esomeprazole/ Rilpivirine	<p>C_{max} ↓ 40% (diminution de l'absorption en raison de l'augmentation du pH gastrique).</p> <p>Oméprazole ASC ↓ 14% C_{min} NA C_{max} ↓ 14%</p> <p>Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (diminution de l'absorption en raison de l'augmentation du pH gastrique).</p>	
<i>Antagonistes du récepteur H₂</i>		
<p>Famotidine Cimétidine Nizatidine Ranitidine/ Dolutégravir</p> <p>Famotidine/ Rilpivirine^{1,2} Une dose unique de 40 mg prise 12 heures avant la rilpivirine</p> <p>Famotidine/ Rilpivirine^{1,2} Une dose unique de 40 mg prise 2 heures avant la rilpivirine</p> <p>Famotidine/ Rilpivirine^{1,2} Une dose unique de 40 mg prise 4 heures après la rilpivirine</p> <p>Cimétidine Nizatidine</p>	<p>Dolutégravir ↔ (Non étudiée)</p> <p>Rilpivirine ASC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirine ASC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (diminution de l'absorption en raison d'une augmentation du pH gastrique).</p> <p>Rilpivirine ASC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21%</p> <p>Rilpivirine ↓</p>	<p>L'association de dolutégravir/rilpivirine et d'antagonistes du récepteur H₂ doit faire l'objet d'une prudence particulière. Seuls les antagonistes du récepteur H₂ qui peuvent être administrés en une prise journalière doivent être utilisés.</p> <p>Les antagonistes du récepteur H₂ doivent être pris bien à distance de l'administration de dolutégravir/rilpivirine (au minimum 4 heures après ou 12 heures avant)</p>

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Ranitidine/ Rilpivirine	Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (diminution de l'absorption en raison de l'augmentation du pH gastrique).	
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides (ex: aluminium, hydroxide de magnésium et/ou carbonate de calcium)/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% (complexe se liant aux ions polyvalents).	L'association de dolutégravir/rilpivirine et des antiacides doit faire l'objet d'une prudence particulière. Les antiacides doivent être pris bien à distance de l'administration de dolutégravir/rilpivirine (au minimum 6 heures avant ou 4 heures après).
Antiacides (ex: aluminium, hydroxide de magnésium et/ou carbonate de calcium)/ Rilpivirine	Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (diminution de l'absorption en raison de l'augmentation du pH gastrique).	
Suppléments en calcium/Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents).	L'association de dolutégravir/rilpivirine et des compléments alimentaires doit faire l'objet d'une prudence particulière. Les suppléments en calcium, en fer ou les compléments multi-vitaminés doivent être administrés en même temps que dolutégravir/rilpivirine avec un repas.
Suppléments en fer/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents).	Si les suppléments en calcium, en fer ou les compléments multi-vitaminés ne peuvent pas être pris en même temps que dolutégravir/rilpivirine, ils doivent être pris bien à distance de l'administration de dolutégravir/rilpivirine (au minimum 6 heures avant ou 4 heures après).
Compléments multivitaminés/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (complexe se liant aux ions polyvalents).	
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Prednisone/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Non étudiée)	

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Dexaméthasone/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	La co-administration peut entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine, pouvant résulter en une perte de l'effet thérapeutique de dolutégravir/rilpivirine. La co-administration de dolutégravir/rilpivirine et de dexaméthasone par voie systémique est contre-indiquée (sauf en cas de dose unique) voir rubrique 4.3. D'autres alternatives doivent être envisagées, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
Dexaméthasone/ Rilpivirine (voie systémique, sauf en cas de dose unique)	Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions dose-dépendantes des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (induction des enzymes CYP3A).	
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine/ Dolutégravir	Metformine ↑ ASC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante de dolutégravir/rilpivirine avec la metformine afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.4).
Metformine/ Rilpivirine ¹	Metformine ASC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antimycobactériens</i>		
Rifampicine/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A).	La co-administration peut entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine, pouvant résulter en une perte de l'effet thérapeutique de dolutégravir/rilpivirine. La co-administration de dolutégravir/rilpivirine avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifampicine/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine ASC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (induction des enzymes CYP3A).	
	Rifampicine ASC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ 25-désacétyl-rifampicine ASC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔	
Rifabutine/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5%	La co-administration est susceptible d'entraîner des diminutions significatives des concentrations

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<p>Rifabutine/ Rilpivirine¹ 300 mg une fois par jour²</p> <p>300 mg une fois par jour (+ 25 mg de rilpivirine une fois par jour)</p> <p>300 mg une fois par jour (+ 50 mg de rilpivirine une fois par jour)</p>	<p>C_{max} ↑ 16% C_{τ} ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A).</p> <p>Rifabutine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>25-<i>O</i>-désacétyl-rifabutine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirine ASC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31%</p> <p>Rilpivirine ASC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%*</p> <p>* comparé au 25 mg de rilpivirine une fois par jour administré seul</p> <p>(induction des enzymes du CYP3A).</p>	<p>plasmatiques de rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). Lorsque Juluca est co-administré avec la rifabutine, un comprimé supplémentaire de 25 mg de rilpivirine par jour doit être pris en même temps que Juluca tant qu'il est co-administré avec la rifabutine (une formulation sous forme de rilpivirine seule est disponible pour cette adaptation posologique, voir rubrique 4.2).</p>
<p>Rifapentine/ Dolutégravir</p> <p>Rifapentine/ Rilpivirine</p>	<p>Dolutégravir ↓ (Non étudiée)</p> <p>Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues.</p>	<p>La co-administration peut entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine, pouvant résulter en une perte de l'effet thérapeutique de dolutégravir/rilpivirine (induction des enzymes CYP3A). La co-administration de dolutégravir/rilpivirine avec la rifapentine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
<i>Médicaments antipaludéens</i>		
<p>Artéméther/ Lumefantrine/ Dolutégravir</p> <p>Artéméther/ Lumefantrine/ Rilpivirine</p>	<p>Dolutégravir ↔ (Non étudiée)</p> <p>Rilpivirine ↓ Non étudiée. Une diminution de l'exposition à la rilpivirine est attendue</p>	<p>L'association de dolutégravir/rilpivirine et d'artéméther/lumefantrine doit être utilisée avec précaution.</p>

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	(induction des enzymes du CYP3A).	
Atovaquone/ Proguanil/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atovaquone/ Proguanil/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Non étudiée).	
<i>Antibiotiques macrolides</i>		
Clarithromycine Erythromycine /Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	Lorsque cela est possible, d'autres alternatives, comme par exemple l'azithromycine, doivent être envisagées.
Clarithromycine Erythromycine /Rilpivirine	Rilpivirine ↑ Non étudiée. Une augmentation de l'exposition à la rilpivirine est attendue (inhibition des enzymes CYP3A).	
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Ethinyl estradiol (EE) ¹ et Norelgestromine (NGMN) ¹ / Dolutégravir	Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Ni le dolutégravir ni la rilpivirine n'ont entraîné de changement des concentrations plasmatiques de l'éthinyl estradiol ou de la norelgestromine (avec dolutégravir), ou de la noréthindrone (avec rilpivirine) cliniquement pertinents. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire en cas de co-administration avec Juluca.
Ethinyl estradiol (EE) ¹ et Norethindrone ¹ / Rilpivirine	Rilpivirine ↔* EE ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17%	
	Norethindrone ↔ ASC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *sur la base des témoins historiques.	
<i>Analgésiques</i>		
Méthadone/ Dolutégravir ¹	Dolutégravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire au moment de l'initiation de la co-administration de méthadone avec dolutégravir/rilpivirine. Toutefois, une surveillance clinique est recommandée, car le

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Méthadone / Rilpivirine ¹	$C_{max} \leftrightarrow 0\%$ $C\tau \downarrow 1\%$ Rilpivirine: ASC: \leftrightarrow^* C_{min} : \leftrightarrow^* C_{max} : \leftrightarrow^* R(-) méthadone: ASC: $\downarrow 16\%$ C_{min} : $\downarrow 22\%$ C_{max} : $\downarrow 14\%$ *sur la base des témoins historiques.	traitement d'entretien à la méthadone peut nécessiter un ajustement chez certains patients.
Paracétamol/ Dolutégravir	Dolutégravir \leftrightarrow (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Paracétamol / Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine ASC \leftrightarrow $C_{min} \uparrow 26\%$ $C_{max} \leftrightarrow$ Paracétamol ASC \leftrightarrow C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	
<i>Anticoagulants</i>		
Dabigatran éxilate/ Dolutégravir	Dolutégravir \leftrightarrow (Non étudiée)	L'association de dolutégravir/rilpivirine et de dabigatran éxilate doit être utilisée avec prudence.
Dabigatran éxilate/ Rilpivirine	Rilpivirine \leftrightarrow Non étudiée. Dabigatran éxilate \uparrow Un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran ne peut être exclue (inhibition de la P-gp intestinale).	
<i>Inhibiteurs de la HMG CO-A réductase</i>		
Atorvastatine/ Dolutégravir	Dolutégravir \leftrightarrow (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atorvastatine/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine ASC \leftrightarrow $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \downarrow 9\%$ Atorvastatine ASC \leftrightarrow	

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	$C_{min} \downarrow 15\%$ $C_{max} \uparrow 35\%$	
<i>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)</i>		
Sildénafil / Dolutégravir	Dolutégravir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sildénafil/ Rilpivirine ^{1,2}	Rilpivirine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sildénafil ASC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	
Vardénafil Tadalafil/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Vardénafil Tadalafil/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔ (Non étudiée)	

¹ L'interaction entre le dolutégravir et/ou la rilpivirine et le médicament a été évaluée dans une étude clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses présentées dans ce tableau sont celles attendues/prédites.

² Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose plus élevée que la dose recommandée de rilpivirine dans le but d'évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré.

NA = Non applicable

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'information disponible sur le risque d'interactions pharmacodynamiques entre la rilpivirine et les médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG est limitée. Dans une étude menée chez des sujets sains, des doses supra-thérapeutiques de rilpivirine (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) ont entraîné un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG (voir rubrique 5.1). Dolutégravir/rilpivirine doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec un médicament présentant un risque connu de torsades de pointes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies de fermeture du tube neural avec le dolutégravir (un composant de Juluca, voir ci-dessous), et envisager l'utilisation de moyens de contraception efficaces.

Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement par Juluca doivent être discutés avec la patiente.

Grossesse

Des niveaux d'exposition plus faibles au dolutégravir et à la rilpivirine ont été observés au cours de la grossesse (voir rubriques 5.1 et 5.2). Dans les études de phase 3, une exposition à un niveau plus faible

à la rilpivirine, similaire à celui observé pendant la grossesse, a été associée à un risque accru d'échec virologique. L'utilisation de Juluca pendant la grossesse n'est pas recommandée.

La sécurité et l'efficacité d'une bithérapie n'ont pas été étudiées pendant la grossesse.

L'expérience clinique, issue d'une étude observationnelle sur les issues de grossesse menée au Botswana, montre une légère augmentation des anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants de mère ayant pris un traitement contenant du dolutégravir au moment de la conception; 7 cas sur 3 591 naissances (0,19%; IC à 95% 0,09%, 0,40%), comparé à 21 cas sur 19 361 naissances (0,11% ; IC à 95% 0,07%, 0,17%) chez les enfants de mère ayant pris un traitement ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception.

L'incidence des anomalies de fermeture du tube neural au sein de la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances d'enfant vivant (0,05 à 0,1 %). La plupart des anomalies de fermeture du tube neural surviennent au cours des quatre premières semaines du développement embryonnaire après la conception (environ 6 semaines après la date des dernières règles).

Les données analysées à partir du Registre des Grossesses sous Antirétroviraux n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures chez plus de 600 femmes exposées au dolutégravir pendant la grossesse, mais sont actuellement insuffisantes pour répondre à la question du risque d'anomalies de fermeture du tube neural.

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, aucun effet délétère sur le développement, incluant les anomalies de fermeture du tube neural, n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.3).

Les données issues de plus de 1 000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestre n'ont pas mis en évidence de risque accru de toxicité fœtale/néo-natale.

Dans l'espèce humaine, le dolutégravir traverse le placenta. Chez des femmes enceintes vivant avec le VIH, la concentration médiane de dolutégravir observée dans le cordon ombilical du fœtus a été environ 1,3 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle.

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés.

Les études effectuées chez l'animal avec la rilpivirine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si la rilpivirine est excrétée dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la rilpivirine dans le lait. Le dolutégravir est excrété dans le lait maternel en petites quantités (un rapport médian de 0,033 entre la concentration de dolutégravir dans le lait maternel et le plasma maternel a été observé). On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés/nourrissons.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir ou de la rilpivirine sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet cliniquement significatif sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Juluca n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'une fatigue, des sensations vertigineuses et une

somnolence ont été rapportées au cours du traitement avec les composants de Juluca. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Juluca doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Juluca (issus des études cliniques – voir rubrique 5.1) étaient les diarrhées (2%) et les céphalées (2%).

L'effet indésirable le plus sévère, lié au traitement par le dolutégravir (issu des données combinées des études cliniques de phase IIb et de phase III), observé chez un seul patient, a été une réaction d'hypersensibilité incluant une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les sources d'information de la base de données de sécurité comprennent les 2 études identiques, randomisées menées en ouvert, SWORD-1 et SWORD-2 (voir rubrique 5.1), l'analyse groupée des études menées avec les composants individuels et les données rapportées après commercialisation.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés aux composants de Juluca, issus des études cliniques et des notifications post-commercialisation sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le Tableau 2.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables de Juluca sur la base des données issues des études cliniques et des notifications post-commercialisation avec Juluca et ses composants individuels

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence*	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Diminution du taux de globules blancs
		Diminution de l'hémoglobine
		Diminution du taux de plaquettes
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
	Indéterminée	Syndrome de restauration immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du cholestérol total (à jeun)
		Augmentation du LDL cholestérol (à jeun)
	Fréquent	Diminution de l'appétit Augmentation des triglycérides (à jeun)
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves anormaux

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence*	Effets indésirables
		Dépression Troubles du sommeil Humeur dépressive Anxiété
	Peu fréquent	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), attaque de panique
	Rare	Suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Sensations vertigineuses
	Fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Augmentation de l'amylase pancréatique Diarrhées
	Fréquent	Douleur abdominale Vomissements Flatulences Augmentation de la lipase Gêne abdominale Douleur abdominale haute Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des transaminases (élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT))
	Fréquent	Augmentation de la bilirubine
	Peu fréquent	Hépatite
	Rare	Insuffisance hépatique aigüe**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site	Fréquent	Fatigue

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence*	Effets indésirables
d'administration		
Investigations	Fréquent	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK), augmentation du poids
<p>* Les catégories de fréquences assignées sont basées sur les fréquences les plus élevées observées dans les études SWORD combinées ou dans les études réalisées avec les composants individuels</p> <p>** Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance post-commercialisation du dolutégravir utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. La fréquence rare a été estimée sur la base des notifications post-commercialisation.</p>		

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Le dolutégravir ou la rilpivirine ont été associés à des augmentations de la créatinine sérique survenant au cours de la première semaine de traitement, lorsqu'ils étaient administrés avec d'autres médicaments antirétroviraux. Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours des quatre premières semaines de traitement avec dolutégravir/rilpivirine, puis une stabilisation a été observée pendant 148 semaines. Une variation moyenne de 9,86 µmol/L (écart-type de 10,4 µmol/L) par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 148 semaines de traitement. Ces variations sont liées à l'inhibition du transport actif et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

Aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu en dolutégravir ou en rilpivirine autre que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage de dolutégravir/rilpivirine. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate, incluant un contrôle des signes vitaux et un ECG (intervalle QT), si nécessaire. Comme le dolutégravir et la rilpivirine sont fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que ces substances actives puissent être éliminées de manière significative par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux. Code ATC : J05AR21

Mécanisme d'action

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

La rilpivirine est un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 de type diarylpyrimidine. L'activité de la rilpivirine est médiée par une inhibition non-compétitive de la transcriptase inverse du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN-polymérases cellulaires humaines α , β et γ .

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro

La CI_{50} du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI_{50} similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI_{50} moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI_{50} moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

La rilpivirine est active contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans des modèles d'infection aiguë de lignée de lymphocytes T, avec une valeur médiane de la CI_{50} pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). La rilpivirine a démontré une activité in vitro limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 2 510 et 10 830 nM.

La rilpivirine a également démontré une activité antivirale contre un nombre important d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 0,07 et 1,01 nM et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE_{50} comprises entre 2,88 et 8,45 nM.

Effet du sérum humain et des protéines sériques

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice du dolutégravir a varié d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064 μ g/ml.

Une réduction de l'activité antivirale de la rilpivirine a été observée en présence de 1 mg/mL de glycoprotéine alpha-1-acide, 45 mg/mL d'albumine sérique humaine, et 50% de sérum humain comme démontré par le taux médian IC_{50} de 1,8, 39,2 et 18,5 respectivement.

Résistance

Résistance in vitro :

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Pour le dolutégravir, au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV-1 IIIB, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations de l'intégrase E92Q (FC = 3) et G193E (également FC = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagenèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20^{ème} semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques de phase III, avec les sous-

types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (FC = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires (en excluant les mutations Q148) dans des expériences de mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir reste égale ou proche du niveau d'un virus sauvage. Dans le cas des virus à mutation Q148, l'augmentation du FC (« fold change ») du dolutégravir est associée à l'augmentation du nombre de mutations secondaires. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été vérifié par cultures successives dans des expériences de mutagenèse dirigée. Au cours des cultures successives de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (FC inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (FC égal à 1), une variété de mutations secondaires associées au raltégravir se sont accumulées avec une augmentation importante du FC jusqu'à des valeurs > 10.

Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (FC par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

Des souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en cultures cellulaires à partir des virus VIH-1 de type sauvage de différentes origines et de différents sous-types, ainsi qu'à partir des virus VIH-1 résistants aux INNTI. Les substitutions amino-acides les plus fréquentes qui se sont développées ont été : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I. Une résistance à la rilpivirine a été définie comme un facteur multiplicatif de la CE₅₀ (fold change ou FC) supérieur au seuil de sensibilité biologique de l'essai.

Résistance *in vivo* :

A l'issue des 48 semaines des études comparatives SWORD-1 (201636) et SWORD-2 (201637), deux sujets recevant du dolutégravir plus rilpivirine et deux sujets poursuivant leur traitement antirétroviral en cours (TAC) ont présenté un échec virologique confirmé ayant conduit à l'arrêt du traitement (CVAC). Au final, onze sujets recevant du dolutégravir plus rilpivirine ont présenté un CVAC jusqu'à la semaine 148, voir le tableau 3. Les substitutions E138E/A et M230M/L associées aux INNTI ont été détectées chez trois et deux sujets au moment de l'arrêt du traitement.

Tableau 3: Résumé des résistances selon la classe de médicament, chez les sujets présentant un critère virologique d'arrêt de traitement confirmé au cours des phases de switch précoce et tardif des études SWORD

Traitement / Exposition au traitement (semaines)*	ARN du VIH-1 (c/mL) (moment dans l'étude)		Mutation selon la classe de médicament mutation (FC)***			
			INI		INNTI	
	CVAS	CVAC**	INC	CVA	INC	CVA
DTG+RPV / 36	88 (Sem24)	466 (Sem24VNP)	G193E	G193E (1,02)	aucune	aucune
DTG+RPV / 47	1,059,771 (Sem36)	1018 (Sem36VNP)	aucune	aucune	aucune	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Sem64)	217 (Sem76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Sem64)	1174 (Sem64VNP)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	aucune	aucune

DTG+RPV / 88	278 (Sem76)	2571 (Sem88)	aucune	aucune	aucune	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Sem88)	289 (Sem88VNP)	ND	aucune	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Sem88)	225 (Sem100)	aucune	aucune	aucune	aucune
DTG+RPV / 105	651 (Sem100)	1105 (Sem100VNP)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/ L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Sem112)	230 (Sem112VNP)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	aucune	M230M/ L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Sem136)	7247 (Sem136VNP)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* Le test de résistance au moment de l'échec virologique a échoué pour un sujet, par conséquent, les détails ne sont pas inclus dans ce tableau.

** Le CVAC a été atteint avec 2 charges virales consécutives après le Jour 1 \geq 50 c/mL, la seconde étant > 200 c/mL.

*** Le test à l'inclusion fournit uniquement des données génotypiques et non des données phénotypiques.

TAC = traitement antirétroviral en cours ; DTG+RPV = dolutégravir plus rilpivirine
CVAS = critère virologique d'arrêt de traitement suspecté ; CVAC = critère virologique d'arrêt de traitement confirmé ; INC = résultats des tests de résistance à l'inclusion ; CVA = résultats des tests de résistance lorsque le CVAC a été atteint; Sem = semaine; VNP = visite non programmée ; "ND" : le test à l'inclusion n'a pas été effectué car les prélèvements sanguins de PBMC/ prélèvements de sang total n'ont pas été collectés ; "aucune" indique aucune résistance observée ; "NR" indique que les données ne sont pas rapportées en raison d'un échec du test ou de l'indisponibilité de l'échantillon.

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI en phase IIb et en phase III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 876, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échecs thérapeutiques mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un FC maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un FC maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

Dans l'analyse compilée des données de résistance à 48 semaines menée avec des patients naïfs de traitement, issues des études de phase III de la rilpivirine, les données de résistance à l'inclusion et au moment de l'échec étaient disponibles pour 62 (sur un total de 72) échecs virologiques du groupe rilpivirine. Dans cette analyse, les mutations associées à une résistance aux INNTI qui se sont développées dans au moins deux cas d'échec virologique à la rilpivirine ont été les suivantes : V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. Dans ces études, la présence des mutations V90I et V189I à l'inclusion n'a pas affecté la réponse. La substitution E138K survient plus fréquemment lors du traitement par la rilpivirine, généralement associée à la substitution M184I. Dans l'analyse à 48 semaines, 31 des 62 échecs virologiques à la rilpivirine présentaient parallèlement des

mutations associées à une résistance aux INNTI et aux INTI ; 17 parmi les 31 présentaient l'association E138K et M184I. Les mutations les plus courantes ont été les mêmes dans les analyses à la semaine 48 et à la semaine 96. Entre la semaine 48 et la semaine 96, 24 (3,5%) et 14 (2,1%) cas d'échecs virologiques supplémentaires ont été constatés, respectivement dans les bras rilpivirine et éfavirenz.

Résistance croisée

Virus présentant des mutations de résistance aux INI

L'activité du dolutégravir a été évaluée sur un ensemble de 60 isolats VIH-1 présentant des mutations de résistance aux INI (28 avec des substitutions uniques et 32 avec 2 substitutions ou plus).

Les mutations uniques de résistance aux INI T66K, I151L et S153Y ont conféré une réduction de la sensibilité au dolutégravir d'au moins 2 fois (de 2,3 à 3,6 fois par rapport à la valeur de référence). Les associations de mutations multiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ou K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, et E138/G140/Q148 ont présenté une réduction de la sensibilité au dolutégravir d'au moins 2 fois (de 2,5 à 21 fois par rapport à la valeur de référence).

Virus présentant des mutations de résistance aux INNTI

Dans un groupe de 67 souches de laboratoire de VIH-1 recombinantes, présentant une mutation au niveau de la transcriptase inverse, à des positions associées à une résistance aux INNTI, y compris les plus fréquemment observées K103N et Y181C, la rilpivirine a démontré une activité antivirale ($FC \leq$ seuil biologique) contre 64 (96%) de ces souches. Les seules mutations associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine ont été les suivantes : K101P, Y181I et Y181V. La substitution K103N seule n'est pas responsable d'une diminution de la sensibilité à la rilpivirine, mais son association à la mutation L100I a réduit de 7 fois la sensibilité à la rilpivirine.

En prenant en compte l'ensemble des données disponibles *in vitro* et *in vivo*, il est possible que les mutations suivantes, lorsqu'elles sont présentes à l'inclusion, diminuent l'activité de la rilpivirine : K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I et M230L.

Isolats cliniques recombinants

Sept cent-cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir ont été analysés pour leur sensibilité au dolutégravir. Quatre-vingt-quatorze pour cent des 705 isolats cliniques présentaient un $FC < 10$ pour le dolutégravir.

62% des 4 786 isolats cliniques de VIH-1 recombinants résistants à l'éfavirenz et/ou à la névirapine sont restés sensibles à la rilpivirine ($FC \leq$ seuil biologique).

Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement

Dans une analyse compilée à 96 semaines sur les échecs virologiques chez les patients ayant une charge virale à l'inclusion $\leq 100\ 000$ copies/ml et résistant à la rilpivirine (n=5), des sujets ont présenté une résistance croisée à l'éfavirenz (n=3), à l'étravirine (n=4) et à la névirapine (n=1).

Effets sur l'électrocardiogramme

L'effet de la rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour sur l'intervalle QTcF a été évalué au cours d'une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo et par substance active (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 60 adultes sains, et comportant 13 mesures effectuées pendant 24 heures à l'état d'équilibre. La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Lorsque des posologies supra-thérapeutiques de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de rilpivirine ont été étudiées chez des adultes sains, les différences moyennes maximales apparées en fonction du temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, après prise en compte des valeurs initiales, ont été respectivement de 10,7 (15,3) et 23,3 (28,4) ms. L'administration de la rilpivirine à la dose de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour a entraîné à l'état d'équilibre respectivement une C_{max} moyenne environ 2,6 fois et 6,7 fois plus

élevée que la C_{max} moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose recommandée de 25 mg une fois par jour de rilpivirine (voir rubrique 4.4).

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses de dolutégravir environ 3 fois supérieures à la dose clinique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de Juluca en switch d'un traitement antirétroviral (comprenant 2 INTI plus soit 1 INI soit 1 INNTI soit 1 IP) vers une bithérapie associant le dolutégravir 50 mg et la rilpivirine 25 mg a été évaluée dans 2 études identiques de non-infériorité randomisées, multicentriques, de 48 semaines, SWORD-1 (201636) et SWORD-2 (201637), menées en ouvert et en groupes parallèles. Les sujets étaient inclus dans l'essai s'ils étaient sous leur première ou deuxième ligne de traitement antirétroviral sans antécédent d'échec virologique, sans résistance connue ou suspectée aux antirétroviraux et contrôlés virologiquement de façon stable (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant la période de screening. Les patients ont été randomisés 1 : 1 afin de poursuivre leur trithérapie usuelle ou passer à une bithérapie dolutégravir et rilpivirine administrée une fois par jour. Le critère d'efficacité principal des études SWORD était la proportion de sujets avec un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse « Snapshot » sur la population ITT-E).

A l'inclusion, dans l'analyse combinée, les caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement avec : un âge médian des patients de 43 ans (28% avaient 50 ans et plus ; 3% avaient 65 ans et plus), 22 % de patients de sexe féminin, 20 % de patients non caucasiens et 77% de patients au stade A de la classification CDC. Le taux médian de cellules CD4+ était d'environ 600 cellules/mm³ et un taux de CD4+ inférieur à 350 cellules/mm³ a été rapporté chez 11 % des patients. Dans l'analyse combinée, 54 %, 26 % et 20 % des patients recevaient respectivement un INNTI, un IP ou un INI comme 3^{ème} agent de leur traitement usuel avant la randomisation.

L'analyse combinée du critère principal a démontré la non-infériorité de l'association dolutégravir + rilpivirine par rapport à la trithérapie usuelle, avec 95 % des patients dans les deux bras répondant au critère principal, à savoir un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 sur la base de l'analyse « Snapshot » (tableau 4).

Le critère d'évaluation principal et les autres critères de jugement (incluant les résultats selon les covariables principales à l'inclusion) pour les études combinées SWORD-1 et SWORD-2 sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Réponses virologiques obtenues à 48 semaines, selon le traitement (analyse Snapshot)

	Données combinées*** SWORD-1 et SWORD-2	
	DTG + RPV N=513 n (%)	Trithérapie usuelle N=511 n (%)
ARN VIH-1 < 50 copies/mL	486 (95%)	485 (95%)
Différence entre les traitements*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Absence de réponse virologique**	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Raisons</u>		
Charge virale non inférieure à 50 copies/mL	0	2 (<1%)
Interruption de l'étude pour manque d'efficacité	2 (<1%)	2 (<1%)
Interruption de l'étude pour d'autres raisons mais charge virale non inférieure à 50 copies/mL	1 (<1%)	1 (<1%)
Changement de traitement antirétroviral	0	1 (<1%)
Absence de donnée virologique à la semaine 48	24 (5%)	20 (4%)

<u>Raisons</u>		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude due à un évènement indésirable ou au décès	17 (3%)	3 (<1%)
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons	7 (1%)	16 (3%)
Donnée manquante, mais sujet non sorti d'étude	0	1 (<1%)
ARN VIH-1 <50 copies/mL selon les caractéristiques à l'inclusion		
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Classe du 3^{ème} agent ARV à l'inclusion		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
INNTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
IP	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Sexe		
Homme	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Femme	111 / 120 (93%)	99 / 108 (91%)
Origine ethnique		
Caucasiens	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afro-américains/origines africaines/autres	91/92 (99%)	105 / 111 (95%)
Age (années)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
<p>* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion et évalué en utilisant une marge de non-infériorité de - 8%.</p> <p>** La non-infériorité de l'association dolutégravir plus rilpivirine par rapport à la trithérapie usuelle, en termes de proportion de patients virologiquement non répondeurs, a été démontré en utilisant une marge de non-infériorité de 4 %. Différence ajustée (IC 95%) -0,6 (-1,7 ; 0,6).</p> <p>***les résultats de l'analyse combinée sont en cohérence avec ceux des études individuelles, pour lesquelles les différences de proportions de sujets atteignant le critère principal « taux plasmatique d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 » (analyse snapshot) pour DTG + RPV versus trithérapie usuelle étaient de -0,6 (IC 95% : -4,3 ; 3,0) pour SWORD-1 et 0,2 (IC 95% : -3,9 ; 4,2) pour SWORD-2 avec une marge de non-infériorité prédéfinie de -10%.</p> <p>N = nombre de patients dans chaque bras de traitement</p> <p>DTG+RPV = dolutégravir plus rilpivirine;</p> <p>INI = inhibiteur de l'intégrase ; INNTI = inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse ; PI = Inhibiteur de la protéase</p>		

À la semaine 148 dans les études combinées SWORD-1 et SWORD-2, 84% des sujets ayant reçu du dolutégravir plus rilpivirine dès le début de l'étude avaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml selon l'analyse Snapshot. Chez les sujets qui étaient initialement restés sous leur traitement antirétroviral en cours et qui ont switché vers le dolutégravir plus rilpivirine à la semaine 52, 90% avaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 148 selon l'analyse Snapshot, ce qui était comparable au taux de réponse (89%) observé à la semaine 100 (durée d'exposition similaire) chez les sujets ayant reçu du dolutégravir plus rilpivirine dès le début de l'étude.

Effets osseux

Dans une sous-étude DEXA, la densité minérale osseuse moyenne a augmenté à la semaine 48 par rapport aux valeurs à l'inclusion chez les sujets qui ont switché vers le traitement par dolutégravir plus rilpivirine (1,34 % pour la densité osseuse de la hanche totale et 1,46 % pour le rachis) comparé à ceux qui ont continué leur traitement avec une trithérapie contenant du ténofovir disoproxil (0,05% pour la densité osseuse de la hanche totale et 0,15% pour le rachis). L'effet bénéfique sur le taux de fractures n'a pas été étudié.

Grossesse

Aucune donnée d'efficacité et de sécurité sur l'association du dolutégravir et de la rilpivirine pendant la grossesse n'est disponible.

La rilpivirine en association avec un traitement de fond antirétroviral a été évaluée au cours d'une étude clinique chez 19 femmes enceintes au cours des deuxième ou troisième trimestres, et en période post-partum. Les données de pharmacocinétique ont démontré que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral était approximativement 30% plus faible au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum (6-12 semaines). Sur les 12 sujets ayant terminé l'étude, 10 sujets étaient indétectables à la fin de l'étude ; chez les 2 autres sujets, une augmentation de la charge virale a été observée en période post-partum, en raison d'une observance suspectée sous-optimale pour 1 sujet. Aucune transmission mère-enfant n'est survenue chez les 10 nouveau-nés dont les mères ont terminé l'étude et pour lesquels le statut VIH était connu. Il n'y a eu aucune nouvelle donnée de sécurité par rapport au profil de sécurité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1.

A partir de données limitées sur un petit nombre de femmes qui recevaient 50 mg de dolutégravir une fois par jour en association avec un traitement de fond antirétroviral, l'exposition totale (ASC) au dolutégravir était 37% plus faible pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse, et 29% plus faible pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse, en comparaison à la période post-partum (6-12 semaines). Sur les 29 sujets ayant terminé l'étude, 27 sujets étaient contrôlés virologiquement à la fin de l'étude.

Aucune transmission mère-enfant n'a été identifiée. Alors qu'il a été confirmé que 24 nourrissons n'avaient pas été infectés, le statut VIH de 5 nourrissons était indéterminé en raison de tests incomplets, voir rubrique 5.2.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Juluca dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'infection par le VIH (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Juluca est bio-équivalent à l'administration d'un comprimé de 50 mg de dolutégravir et d'un comprimé de 25 mg de rilpivirine, pris ensemble au cours d'un repas.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du dolutégravir est faible à modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité inter-individuelle (CVb%) pour l'ASC et la C_{max} se situait dans toutes les études entre ~20 et 40 %, et entre 30 à 65 % pour la C_t . La variabilité PK inter-individuelle du dolutégravir était supérieure chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets sains. La variabilité intra-individuelle (CVw%) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine ont été évaluées chez les adultes sains et chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. L'exposition systémique à la rilpivirine a généralement été plus faible chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets sains.

Absorption

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian de 2 à 3 heures après la prise pour la formulation comprimé. Après une administration orale, la concentration plasmatique maximale de rilpivirine est généralement atteinte dans un délai de 4 à 5 heures.

Juluca doit être pris au cours d'un repas afin d'obtenir une absorption optimale de la rilpivirine (voir rubrique 4.2). Lorsque Juluca est pris au cours d'un repas, l'absorption du dolutégravir et de la rilpivirine est augmentée. Des repas moyennement riches ou riches en graisses ont augmenté l'ASC_(0-∞) du dolutégravir d'environ 87 % et la C_{max} d'environ 75 %. Des repas moyennement riches et riches en graisse ont respectivement augmenté l'ASC_(0-∞) de la rilpivirine de 57 % et 72 % et la C_{max} de 89 % et

117%, comparé à la prise de rilpivirine à jeun. La prise de Juluca à jeun ou seulement avec une boisson hyper-protéinée peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine, ce qui peut potentiellement réduire l'effet thérapeutique de Juluca.

La biodisponibilité absolue du dolutégravir ou de la rilpivirine n'a pas été établie.

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minimale de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI_{50}).

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10 % de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7 % et à 17 % de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre.

La liaison de la rilpivirine aux protéines plasmatiques *in vitro*, principalement à l'albumine, est d'environ 99,7%. La distribution de la rilpivirine dans les compartiments autres que le plasma (par exemple, liquide céphalo-rachidien, sécrétions du système génital) n'a pas été évaluée chez l'Homme.

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par glucurono-conjugaison par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans les urines, principalement sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

Des expérimentations *in vitro* indiquent que la rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le système du CYP3A.

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu M$) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-sustrats des principaux enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1.

Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de ¹⁴C-rilpivirine, 85% et 6,1%, en moyenne, de la radioactivité ont été respectivement retrouvés dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée a représenté en moyenne 25% de la dose administrée. Seules des traces de rilpivirine sous forme inchangée (< 1% de la dose) ont été détectées dans l'urine.

Populations spécifiques

Population pédiatrique

Ni Juluca, ni l'association dolutégravir plus rilpivirine en tant qu'entités séparées n'ont été étudiés chez l'enfant. Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients pédiatriques en raison de données limitées (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant \geq 40 kg) a montré que la dose orale de 50 mg de dolutégravir 1 fois/jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour. L'évaluation de la pharmacocinétique chez 11 enfants âgés de 6 à 12 ans a montré qu'une dose journalière unique de 25 mg administrée chez les patients pesant au moins 20 kg et de 35 mg chez les patients pesant au moins 30 kg entraînait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez l'adulte.

Les données pharmacocinétique de la rilpivirine chez 36 sujets adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral (12 à <18 ans) recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour étaient comparables à celles des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour. Dans la population pédiatrique de l'étude C213 (33 à 93 kg), la masse corporelle n'avait aucun impact sur la pharmacocinétique de la rilpivirine, comme cela avait été observé chez les adultes.

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de population à partir des données concernant des adultes infectés par VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine. Les données pharmacocinétiques chez les sujets > 65 ans sont très limitées.

Insuffisance rénale

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et comparés à des témoins sains. L'exposition au dolutégravir était diminuée d'environ 40 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme entrant en jeu dans cette diminution est inconnu. Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale, dolutégravir/rilpivirine doit être utilisé avec précaution, car les concentrations plasmatiques de rilpivirine peuvent être augmentées à la suite d'une altération de l'absorption, de la distribution et/ou du métabolisme secondaire au dysfonctionnement rénal. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale,

l'association de dolutégravir/rilpivirine à un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. L'utilisation de dolutégravir/rilpivirine chez les patients dialysés n'a pas été étudiée. Le dolutégravir et la rilpivirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable que le médicament soit éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Le dolutégravir et la rilpivirine sont principalement métabolisés et éliminés par le foie. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains.

Dans une étude relative à la rilpivirine, comparant 8 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh grade A) à 8 patients contrôles appariés, et 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) à 8 patients contrôles appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine a été supérieure de 47% chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, et supérieure de 5% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Cependant, une augmentation significative de l'exposition à la rilpivirine non liée, pharmacologiquement active, chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ne peut être exclue.

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh grade A ou B). Dolutégravir/rilpivirine doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) sur la pharmacocinétique du dolutégravir ou de la rilpivirine n'a pas été étudié ; par conséquent, dolutégravir/rilpivirine n'est pas recommandé chez ces patients.

Sexe

Les analyses PK de population à partir des études avec les composants individuels n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur la pharmacocinétique du dolutégravir ou de la rilpivirine.

Origine ethnique

Aucune différence en termes de pharmacocinétique du dolutégravir ou de la rilpivirine ayant un impact clinique significatif n'a été identifiée entre les différentes origines ethniques.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine. Les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C nécessitant un traitement contre l'infection par le VHC ont été exclus des études avec l'association dolutégravir et rilpivirine.

Grossesse et période post-partum

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant l'association dolutégravir et rilpivirine pendant la grossesse. A partir de données limitées dans l'étude IMPAACT P1026 sur un petit nombre de femmes qui recevaient 50 mg de dolutégravir une fois par jour pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{24h} pour le dolutégravir total étaient respectivement 26%, 37% et 51% plus faibles en comparaison à la période post-partum ; pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{min} étaient respectivement 25%, 29% et 34% plus faibles en comparaison à la période post-partum (voir rubrique 4.6).

Chez les femmes ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{min} pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21%, 29% et 35% plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{min} ont été, respectivement, 20%, 31% et 42% plus faibles en comparaison à la période post-partum (voir rubrique 4.6).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques du dolutégravir et de la rilpivirine ne révèlent pas de danger particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité. Alors que le dolutégravir ne s'est pas révélé cancérigène dans les études à long terme menées chez l'animal, la rilpivirine a provoqué une augmentation des néoplasmes hépatocellulaires chez la souris qui peuvent être spécifiques à l'espèce.

Toxicologie de la reproduction

Au cours des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, un passage transplacentaire du dolutégravir a été démontré.

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions 33 fois plus élevées que l'exposition-ASC à la dose clinique humaine de 50 mg.

L'administration orale de dolutégravir à des rates gravides n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (38 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,56 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg).

Les études avec la rilpivirine chez le rat et le lapin n'ont montré aucune tératogénicité et aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale significative ni d'effet sur la fonction de reproduction à des expositions respectivement 15 et 70 fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)

Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline

Povidone (K29/32)

Glycolate d'amidon sodique

Fumarate de stéaryle sodique

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

Povidone (K30)

Polysorbate 20

Cellulose microcristalline silicifiée

Pelliculage

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon avec sécurité enfant en polypropylène et opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction. Chaque boîte est constituée d'un flacon contenant 30 comprimés pelliculés et un dessiccant.

Les conditionnements multiples contiennent 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30). Chaque boîte de 30 comprimés pelliculés contient un dessiccant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (CONDITIONNEMENT UNITAIRE UNIQUEMENT)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Juluca 50 mg/25 mg, comprimés pelliculés
Dolutégravir/rilpivirine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir et du chlorhydrate de rilpivirine équivalent à 25 mg de rilpivirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1282/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (CONDITIONNEMENT MULTIPLE UNIQUEMENT – AVEC CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Juluca 50 mg/25 mg, comprimés pelliculés
Dolutégravir/rilpivirine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir et du chlorhydrate de rilpivirine équivalent à 25 mg de rilpivirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1282/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI INTERMÉDIAIRE (SANS CADRE BLEU – COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Juluca 50 mg/25 mg, comprimés pelliculés
Dolutégravir/rilpivirine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir et du chlorhydrate de rilpivirine équivalent à 25 mg de rilpivirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1282/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Juluca 50 mg/25 mg, comprimés pelliculés
Dolutégravir/rilpivirine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir et du chlorhydrate de rilpivirine équivalent à 25 mg de rilpivirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Juluca 50 mg/25 mg, comprimés pelliculés dolutégravir/rilpivirine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Juluca et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Juluca
3. Comment prendre Juluca
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Juluca
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Juluca et dans quels cas est-il utilisé

Juluca est un médicament qui contient deux substances actives utilisées dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : le dolutégravir et la rilpivirine. Le dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs d'intégrase (INIs)* et la rilpivirine appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)*.

Juluca est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes âgés de plus de 18 ans prenant d'autres médicaments antirétroviraux et pour lesquels l'infection par le VIH-1 est contrôlée depuis au moins 6 mois. Juluca peut remplacer vos traitements antirétroviraux actuels.

Juluca permet de maintenir la quantité de virus VIH présente dans votre corps à un niveau faible. Cela aide à maintenir le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs importants pour aider votre corps à combattre les infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Juluca

Ne prenez jamais Juluca :

- si vous êtes allergique au dolutégravir ou à la rilpivirine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Ne prenez pas Juluca en association avec l'un des médicaments suivants car ils pourraient avoir un effet sur l'action de Juluca :

- fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine, utilisé dans la sclérose en plaques)
- carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne (médicaments destinés à traiter l'épilepsie et à prévenir les crises convulsives)
- rifampicine, rifapentine (médicaments destinés à traiter certaines infections bactériennes, telles que la tuberculose)

- oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole (médicaments destinés à prévenir et à traiter les ulcères d'estomac, les brûlures gastriques ou les reflux acides)
- dexaméthasone (un corticoïde utilisé dans de nombreuses pathologies, telles que l'inflammation et les réactions allergiques) ; lorsqu'elle est administrée par voie orale ou par injection, sauf en cas de traitement à dose unique
- produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (un produit à base de plantes utilisé contre la dépression).

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, demandez à votre médecin s'il existe des alternatives.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Réactions allergiques

Juluca contient du dolutégravir. Le dolutégravir peut causer une réaction allergique grave connue sous le nom de réaction d'hypersensibilité. Vous devez connaître les signes et les symptômes importants à surveiller pendant que vous prenez Juluca.

→ **Lisez attentivement les informations concernant les « Réactions allergiques » à la rubrique 4 de cette notice.**

Problèmes au niveau du foie incluant une hépatite B et/ou C

Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes avec votre foie, y compris une hépatite B et/ou C. Votre médecin pourra évaluer le degré de sévérité de votre maladie du foie avant de décider si vous pouvez prendre ce médicament.

Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Il peut s'agir notamment des maladies suivantes :

- Symptômes d'infection et d'inflammation
- Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes importants devant vous alerter pendant votre traitement par Juluca.

→ **Lisez attentivement les informations concernant les « Autres effets indésirables éventuels » à la rubrique 4 de cette notice.**

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et Juluca

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Juluca ne doit pas être pris avec certains autres médicaments (voir le paragraphe précédent « Ne prenez pas Juluca » dans la rubrique 2).

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Juluca ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Juluca peut également modifier l'action de certains autres médicaments.

Prévenez votre médecin si vous prenez un ou plusieurs médicaments figurant dans *la liste suivante* :

- metformine, médicament utilisé pour traiter le **diabète**
- médicaments susceptibles de provoquer un rythme cardiaque irrégulier menaçant le pronostic vital (*Torsades de pointes*). Etant donné qu'un certain nombre de médicaments différents peuvent causer cette affection, vous devez demander à votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr

- médicaments appelés **antiacides**, utilisés dans le traitement de l'**indigestion** et des **brûlures d'estomac**. **Vous ne devez pas prendre d'antiacide** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Juluca, ou pendant au moins 4 heures après la prise de Juluca (voir aussi rubrique 3 « Comment prendre Juluca »).
- **les suppléments en calcium, suppléments en fer et multivitamines** doivent être pris en même temps que Juluca avec un repas. Si vous ne pouvez pas prendre ces suppléments en même temps que Juluca, **ne prenez pas de suppléments en calcium, de suppléments en fer ou de multivitamines** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Juluca, ou pendant au moins 4 heures après la prise de Juluca (voir aussi rubrique 3 « Comment prendre Juluca »).
- les médicaments appelés **antagonistes des récepteurs H₂** (par exemple cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) utilisés pour traiter **les ulcères de l'estomac ou de l'intestin** ou utilisés pour **soulager les brûlures gastriques dues à un reflux acide**. **Ne prenez pas ces médicaments** au cours des 12 heures qui précèdent la prise de Juluca, ou pendant au moins 4 heures après la prise de Juluca (voir aussi rubrique 3 « Comment prendre Juluca »).
- les médicaments destinés à traiter **l'infection par le VIH**
- la rifabutine, utilisée dans le traitement de la tuberculose (TB) et d'autres **infections bactériennes**. Si vous prenez de la rifabutine, votre médecin devra peut-être vous donner une dose supplémentaire de rilpivirine pour traiter votre infection par le VIH (voir aussi rubrique 3 « Comment prendre Juluca »)
- l'artéméter/luméfántrine, médicaments utilisés pour vous éviter de contracter le paludisme
- la clarithromycine et l'érythromycine, médicaments utilisés pour traiter les **infections bactériennes**
- la méthadone, médicament utilisé dans le traitement de la dépendance aux opioïdes
- le dabigatran éxétilate, médicament utilisé pour traiter ou empêcher la formation de **caillots de sang**.

→ **Prévenez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre médecin pourra décider de vous prescrire des examens supplémentaires.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse :

➔ **L'utilisation de Juluca n'est pas recommandée. Demandez conseil à votre médecin.**

La prise de Juluca au moment de la conception ou au cours des six premières semaines de la grossesse pourrait aussi accroître le risque d'un type d'anomalie congénitale, appelé anomalie de fermeture du tube neural, tel que le spina bifida (malformation de la colonne vertébrale).

Si vous êtes susceptible d'être enceinte pendant que vous recevez Juluca :

➔ **Parlez-en à votre médecin** et discutez de la nécessité d'une contraception, telle qu'un préservatif ou la pilule.

Informez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin ajustera votre traitement. N'arrêtez pas de prendre Juluca sans consulter votre médecin car vous pourriez mettre votre santé en danger ainsi que celle de votre enfant à naître.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Une petite quantité de dolutégravir, un composant de Juluca, peut passer dans le lait maternel. Le passage de l'autre composant, la rilpivirine, dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Juluca peut provoquer des sensations vertigineuses, de la fatigue ou de la somnolence et d'autres effets indésirables pouvant diminuer votre vigilance.

→ Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines à moins que vous soyez certain de ne pas être concerné.

Juluca contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Juluca

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée de Juluca est d'**un comprimé une fois par jour**. Juluca **doit être pris au cours d'un repas**. Il est important de prendre un repas en même temps afin d'obtenir la bonne quantité de médicament dans votre corps. Une boisson nutritive riche en protéine seule ne remplace pas un repas.
- Le comprimé ne doit être ni mâché, ni écrasé, ni fractionné, afin de s'assurer que la dose entière a été prise.

Rifabutine

La rifabutine, un médicament destiné à traiter certaines infections bactériennes, peut diminuer la quantité de Juluca présente dans votre corps et diminuer ainsi son efficacité.

Si vous prenez de la rifabutine, il se peut que votre médecin ait besoin de vous donner une dose supplémentaire de rilpivirine. Prenez le comprimé de rilpivirine au même moment que votre comprimé de Juluca.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de rifabutine avec Juluca.

Antiacides

Les antiacides, utilisés dans le traitement de l'indigestion et des brûlures d'estomac, peuvent empêcher l'absorption de Juluca par votre organisme et diminuer ainsi son efficacité.

Ne prenez pas d'antiacides au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Juluca, ou pendant au moins 4 heures après la prise de Juluca.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de médicaments visant à diminuer l'acidité avec Juluca.

Suppléments en calcium, suppléments en fer ou multivitamines

Les suppléments en calcium, suppléments en fer ou multivitamines peuvent empêcher l'absorption de Juluca par votre organisme et diminuer ainsi son efficacité.

Les suppléments en calcium, suppléments en fer ou multivitamines doivent être pris en même temps que Juluca. Juluca doit être pris avec un repas. Si vous ne pouvez pas prendre les suppléments en calcium, en fer ou les compléments multi-vitaminés au même moment que Juluca, ne les prenez pas au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Juluca, ou pendant au moins 4 heures après la prise de Juluca.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de suppléments en calcium, suppléments en fer ou multivitamines avec Juluca.

Antagonistes des récepteurs H₂ (par exemple : cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine)

Les antagonistes des récepteurs H₂ peuvent empêcher l'absorption de Juluca par votre organisme et diminuer ainsi son efficacité. Ne prenez pas ces médicaments au cours des 12 heures qui précèdent la prise de Juluca ou pendant au moins 4 heures après la prise de Juluca.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de ces médicaments avec Juluca.

Si vous avez pris plus de Juluca que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés de Juluca, **contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien**. Si possible, montrez-leur la boîte de Juluca.

Si vous avez oublié de prendre Juluca

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose dans les 12 heures après l'heure habituelle de la prise, prenez votre comprimé dès que possible. Le comprimé de Juluca doit être pris avec un repas. Puis poursuivez votre traitement normalement. Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre une dose plus de 12 heures après l'heure habituelle de la prise, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

→ **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez moins de 4 heures après avoir pris Juluca, prenez un autre comprimé avec un repas. Si vous vomissez plus de 4 heures après avoir pris Juluca, vous n'avez pas besoin de prendre d'autre comprimé jusqu'à la prochaine prise normalement prévue.

N'arrêtez pas de prendre Juluca sans en parler à votre médecin

Prenez ce médicament tant que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas votre traitement à moins que votre médecin ne vous le dise.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde ; **il est donc très important que vous informiez votre médecin de tout changement de votre état de santé.**

Réactions allergiques

Juluca contient du dolutégravir. Le dolutégravir peut causer une réaction allergique grave appelée réaction d'hypersensibilité. Il s'agit d'une réaction peu fréquente (elle peut concerner jusqu'à 1 personne sur 100) chez les personnes prenant du dolutégravir. Si vous constatez l'un des symptômes suivants :

- éruption cutanée
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angio-oedème*) entraînant une gêne respiratoire
- douleurs musculaires ou articulaires.

→ **Vous devez immédiatement consulter un médecin.** Votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses hépatiques (pour votre foie), rénales (pour vos reins) ou sanguines et pourra vous demander d'arrêter de prendre Juluca.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête
- sensations vertigineuses
- diarrhées
- envie de vomir (*nausées*)
- difficultés pour s'endormir (*insomnie*).

Les effets indésirables très fréquents pouvant être révélés par une analyse de sang sont les suivants :

- augmentation du taux des enzymes du foie (aminotransférases)
- augmentation du cholestérol
- augmentation de l'amylase pancréatique (une enzyme digestive).

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- perte d'appétit
- éruption cutanée
- démangeaison (*prurit*)
- vomissements
- maux d'estomac (*douleur abdominale*) ou gêne au niveau de l'estomac
- prise de poids
- gaz (*flatulences*)
- somnolence
- troubles du sommeil
- rêves anormaux
- manque d'énergie (*fatigue*)
- dépression (sentiment de profonde tristesse et de dévalorisation)
- humeur dépressive
- anxiété
- bouche sèche.

Les effets indésirables fréquents pouvant être révélés par une analyse de sang sont les suivants :

- augmentation du taux d'enzymes produites dans les muscles (créatine phosphokinase)
- diminution du nombre de plaquettes, qui sont des cellules sanguines nécessaires à la coagulation
- faible nombre de globules blancs
- diminution de l'hémoglobine
- augmentation des triglycérides (un type de graisse)
- augmentation de la lipase (une enzyme nécessaire à la transformation des graisses)
- augmentation de la bilirubine (un test de la fonction hépatique) dans votre sang.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- réaction allergique (*hypersensibilité*) – voir « réactions allergiques » au début de cette rubrique
- inflammation du foie (*hépatite*)
- pensées et comportements suicidaires (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- attaque de panique
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires.

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000** :

- insuffisance hépatique (les signes peuvent inclure un jaunissement de la peau et du blanc des yeux ou des urines inhabituellement foncées).
- suicide (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)

→ **Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des problèmes de santé mentale (voir également les autres problèmes de santé mentale ci-dessus).

Fréquence indéterminée

La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

- signes et symptômes évocateurs d'une inflammation ou d'une infection, par exemple : fièvre, frissons, sueurs (*syndrome de restauration immunitaire*).

Autres effets indésirables éventuels

Les personnes prenant une association de traitements contre le VIH peuvent présenter d'autres effets indésirables.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Les symptômes d'infection peuvent se développer à cause d'infections anciennes, silencieuses qui se révèlent à nouveau lorsque le corps les combat. Ces symptômes incluent généralement une **fièvre**, accompagnée de certains des symptômes suivants :

- maux de tête
- maux d'estomac
- difficultés à respirer

Dans de rares cas, comme le système immunitaire se renforce, il peut également attaquer les tissus sains du corps (*maladie auto-immune*). Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH. Les symptômes incluent :

- palpitations (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ou tremblements
- hyperactivité (agitation et mouvements excessifs)
- faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc

Si vous développez un ou plusieurs symptômes d'infection ou d'inflammation ou si vous constatez un ou plusieurs des symptômes décrits ci-dessus :

→ **Prévenez immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments contre l'infection sans l'avis de votre médecin.

Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

Certaines personnes prenant une association de traitements contre le VIH peuvent développer une maladie appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os. Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- prennent une association de traitements antirétroviraux depuis longtemps
- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes
- consomment de l'alcool
- ont un système immunitaire très affaibli
- sont en surpoids.

Les signes évocateurs d'une ostéonécrose comprennent :

- une raideur au niveau des articulations
- des douleurs des articulations (en particulier de la hanche, du genou ou de l'épaule)
- des difficultés pour se mouvoir.

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

→ **Informez-en votre médecin.**

Effets sur le poids corporel, les lipides et le glucose sanguins

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie, et parfois aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration

décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Juluca

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Juluca

- Les substances actives sont le dolutégravir et la rilpivirine. Chaque comprimé contient du dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de dolutégravir et du chlorhydrate de rilpivirine équivalent à 25 mg de rilpivirine.

- Les autres composants sont : mannitol (E421), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone (K29/32), glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, povidone (K30), polysorbate 20, cellulose microcristalline silicifiée, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Voir « Ne prenez jamais Juluca » et « Juluca contient du lactose » en rubrique 2.

- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Comment se présente Juluca et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Juluca sont roses, de forme ovale et biconvexes, gravés 'SV J3T' sur une face.

Les comprimés pelliculés sont fournis dans des flacons fermés par un bouchon avec sécurité enfant. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un dessiccant pour protéger le médicament de l'humidité. Une fois le flacon ouvert, laisser le dessiccant dans le flacon ; ne pas le retirer.

Un conditionnement multiple contenant 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30 comprimés pelliculés) est également disponible.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

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
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV

Tel: +385 800787089

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 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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 (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>