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 H_2
Dolutégravir/rilpivirine ne doit pas être co-administré en même temps que des antagonistes du récepteur H_2. 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 entrainer 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 entrainer 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 entrainer 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* (CI_{50} 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 CI_{50} < 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_T » 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% Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ténofovir disoproxil / Rilpivirine[1,2]	Rilpivirine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Ténofovir ASC ↑ 23% C_{min} ↑ 24% C_{max} ↑ 19%	
Ténofovir alafénamide / Dolutégravir Ténofovir alafénamide /Rilpivirine[1]	Dolutégravir ↔ (non étudiée) Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lamivudine/ Dolutégravir Lamivudine/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Entecavir / Dolutégravir Entecavir / Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (non étudiée) Rilpivirine ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir/ Dolutégravir[1]	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_{τ} ↑ 45% Daclatasvir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir/ Rilpivirine	Rilpivirine ↔	
Siméprevir/ Dolutégravir Siméprevir/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↔ ASC ↔ C_{min} ↑ 25% C_{max} ↔ Siméprevir ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Sofosbuvir / Dolutégravir[1] Sofosbuvir / Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (non étudiée) Rilpivirine ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C_{max} ↑ 21% Métabolite GS-331007 du Sofosbuvir ↔ ASC ↔ C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutégravir[1] Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (non étudiée) Rilpivirine ↔ ASC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3% Ledipasvir ↔ ASC ↑ 2% 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%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir[1] Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirine	Dolutegravir ↔ (non étudiée) 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} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ribavirine/ Dolutégravir Ribavirine/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (non étudiée) Rilpivirine ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres substances actives		
Anti-arythmiques		
Digoxine/ Dolutégravir Digoxine/ Rilpivirine[1]	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↔ Digoxine ASC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticonvulsivants		

Carbamazépine/ Dolutégravir[1] Carbamazépine/ Rilpivirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_{τ} ↓ 73% Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues (induction des enzymes CYP3A).	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/ Dolutégravir Oxcarbazépine Phenytoïne Phénobarbital/ 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).	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).
Médicaments antifongiques azolés		
Kétoconazole/ Dolutégravir Kétoconazole/ Rilpivirine[1,2]	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) 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).	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole Voriconazole/ Dolutégravir Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole Voriconazole/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↑ Non étudiée. Peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes CYP3A).	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Produits de phytothérapie		
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).
Inhibiteurs des canaux potassiques		

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).
Inhibiteurs de la pompe à proton		
Oméprazole Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Esoméprazole/ 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 avec des inhibiteurs de la pompe à proton est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Oméprazole/ Rilpivirine[1,2]	Rilpivirine ASC ↓ 40% C_{min} ↓ 33% C_{max} ↓ 40% (diminution de l'absorption en raison de l'augmentation du pH gastrique). Oméprazole ASC ↓ 14% C_{min} NA C_{max} ↓ 14%	
Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Esoméprazole/ 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).	
Antagonistes du récepteur H_2		
Famotidine Cimétidine Nizatidine Ranitidine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (Non étudiée)	L'association de dolutégravir/rilpivirine et d'antagonistes du récepteur H_2 doit faire l'objet d'une prudence particulière. Seuls les antagonistes du récepteur H_2 qui peuvent être administrés en une prise journalière doivent être utilisés. Les antagonistes du récepteur H_2 doivent être pris bien à distance de l'administration de dolutégravir/rilpivirine (au minimum 4 heures après ou 12 heures avant)
Famotidine/ Rilpivirine[1,2] Une dose unique de 40 mg prise 12 heures avant la rilpivirine	Rilpivirine ASC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔	
Famotidine/ Rilpivirine[1,2] Une dose unique de 40 mg prise 2 heures avant la rilpivirine	Rilpivirine ASC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (diminution de l'absorption en raison d'une augmentation du pH gastrique).	
Famotidine/ Rilpivirine[1,2] Une dose unique de 40 mg prise 4 heures après la rilpivirine	Rilpivirine ASC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21%	
Cimétidine Nizatidine Ranitidine/ 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).	
Antiacides et compléments alimentaires		

Antiacides (ex: aluminium, hydroxide de magnésium et/ou carbonate de calcium)/ Dolutégravir[1] Antiacides (ex: aluminium, hydroxide de magnésium et/ou carbonate de calcium)/ Rilpivirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C_{24} ↓ 74% (complexe se liant aux ions polyvalents). 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).	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).
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. 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).
Suppléments en fer/ Dolutégravir[1]	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents).	
Compléments multivitaminés/ Dolutégravir[1]	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (complexe se liant aux ions polyvalents).	
Corticostéroïdes		
Prednisone/ Dolutégravir[1] Prednisone/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_T ↑ 17% Rilpivirine ↔ (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Dexaméthasone/ Dolutégravir Dexaméthasone/ Rilpivirine (voie systémique, sauf en cas de dose unique)	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions dose-dépendantes 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 et de dexaméthasone par voie systémique est contre-indiquée (sauf en case de dose unique) voir rubrique 4.3. D'autres alternatives doivent être envisagées, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
Antidiabétiques		
Metformine/ Dolutégravir Metformine/ Rilpivirine[1]	Metformine ↑ ASC ↑ 79% C_{min} NA C_{max} ↑ 66% Metformine ASC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	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).
Antimycobactériens		

Rifampicine/ Dolutégravir[1] Rifampicine/ Rilpivirine[1,2]	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_T ↓72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A). 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} ↔	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).
Rifabutine/ Dolutégravir[1] Rifabutine/ Rilpivirine[1] 300 mg une fois par jour[2] 300 mg une fois par jour (+ 25 mg de rilpivirine une fois par jour) 300 mg une fois par jour (+ 50 mg de rilpivirine une fois par jour)	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_T ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A). Rifabutine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-*O*-désacétyl-rifabutine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Rilpivirine ASC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31% Rilpivirine ASC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%* * comparé au 25 mg de rilpivirine une fois par jour administré seul (induction des enzymes du CYP3A).	La co-administration est susceptible d'entraîner des diminutions significatives des concentrations 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).
Rifapentine/ Dolutégravir Rifapentine/ Rilpivirine	Dolutégravir ↓ (Non étudiée) Rilpivirine ↓ Non étudiée. Des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de rilpivirine sont attendues.	La co-administration peut entrainer 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).
Médicaments antipaludéens		
Artéméther/ Lumefantrine/ Dolutégravir Artéméther/ Lumefantrine/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↓ Non étudiée. Une diminution de l'exposition à la rilpivirine est attendue (induction des enzymes du CYP3A).	L'association de dolutégravir/rilpivirine et d'artéméther/lumefantrine doit être utilisée avec précaution.

Atovaquone/ Proguanil/ Dolutégravir Atovaquone/ Proguanil/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↔ (Non étudiée).	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine Erythromycine /Dolutégravir Clarithromycine Erythromycine /Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↑ Non étudiée. Une augmentation de l'exposition à la rilpivirine est attendue (inhibition des enzymes CYP3A).	Lorsque cela est possible, d'autres alternatives, comme par exemple l'azithromycine, doivent être envisagées.
Contraceptifs oraux		
Ethinyl estradiol (EE)[1] et Norelgestromine (NGMN)[1] / Dolutégravir Ethinyl estradiol (EE)[1] et Norethindrone[1]/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% Rilpivirine ↔* EE ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17% Norethindrone ↔ ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ *sur la base des témoins historiques.	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.
Analgésiques		
Méthadone/ Dolutégravir[1] Méthadone / Rilpivirine[1]	Dolutégravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_{τ} ↓ 1% Rilpivirine: ASC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* R(-) méthadone: ASC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14% *sur la base des témoins historiques.	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 traitement d'entretien à la méthadone peut nécessiter un ajustement chez certains patients.

Paracétamol/ Dolutégravir Paracétamol / Rilpivirine[1,2]	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ASC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔ Paracétamol ASC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticoagulants		
Dabigatran étexilate/ Dolutégravir Dabigatran étexilate/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↔ Non étudiée. Dabigatran étexilate ↑ Un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran ne peut être exclue (inhibition de la P-gp intestinale).	L'association de dolutégravir/rilpivirine et de dabigatran étexilate doit être utilisée avec prudence.
Inhibiteurs de la HMG CO-A réductase		
Atorvastatine/ Dolutégravir Atorvastatine/ Rilpivirine[1,2]	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↓ 9% Atorvastatine ASC ↔ C_{min} ↓ 15% C_{max} ↑ 35%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)		
Sildénafil / Dolutégravir Sildénafil/ Rilpivirine[1,2]	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ASC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sildénafil ASC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Vardénafil Tadalafil/ Dolutégravir Vardénafil Tadalafil/ Rilpivirine	Dolutégravir ↔ (Non étudiée) Rilpivirine ↔ (Non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

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

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.

Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses exposées) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né lié au dolutégravir. Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la rilpivirine.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses exposées) sur l'utilisation de cette association double pendant la grossesse.

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

Deux études observationnelles à grande échelle sur les issues de grossesse (plus de 14 000 grossesses) menées au Botswana (Tsepamo) et en Eswatini, ainsi que d'autres sources, n'indiquent pas d'augmentation du risque d'anomalies de fermeture du tube neural après une exposition au dolutégravir.

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'enfants vivants (0,05 à 0,1%).

Les données de l'étude Tsepamo ne montrent pas de différence significative de la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural (0,11%) chez les nourrissons dont les mères avaient pris du dolutégravir au moment de la conception (plus de 9 400 expositions) par rapport à celles ayant pris des traitements antirétroviraux ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception (0,11%), ou par rapport aux femmes n'étant pas infectées par le VIH (0,07%).

Les données de l'étude Eswatini montrent la même prévalence d'anomalies de fermeture du tube neural (0,08%) chez les nourrissons dont les mères avaient pris du dolutégravir au moment de la conception (plus de 4 800 expositions), que chez les nourrissons nés de femmes n'étant pas infectées par le VIH (0,08%).

Les données analysées à partir du Registre des Grossesses sous Antirétroviraux (APR) sur plus de 1 000 grossesses exposées au traitement par dolutégravir pendant le premier trimestre et entre 300 et 1 000 grossesses exposées au traitement par rilpivirine pendant le premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures avec le dolutégravir ou la rilpivirine par rapport au taux de base ou aux femmes infectées par le VIH. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées issues de l'APR (moins de 300 expositions pendant le premier trimestre) sur l'utilisation de dolutégravir + rilpivirine chez la femme enceinte.

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

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 foetus 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.

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (<1/10 000) et 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[1]**	**Effets indésirables**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Diminution du taux de globules blancs Diminution de l'hémoglobine Diminution du taux de plaquettes
	Fréquence indéterminée	Anémie sidéroblastique[2]
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
	Fréquence 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 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 aigue[3]
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 d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK), augmentation du poids

[1] 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.
[2] L'anémie sidéroblastique réversible a été rapportée dans le cadre de traitements contenant du dolutégravir. Le rôle du dolutégravir dans ces cas reste incertain.
[3] 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.

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigü 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 CI50 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 CI50 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 CI50 moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI50 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 aigüe de lignée de lymphocytes T, avec une valeur médiane de la CI50 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 CI50 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 CI50 comprises entre 0,07 et 1,01 nM et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE50 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 µg/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 mutagénèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20ème 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 mutagénèse 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 mutagénèse 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 mutagénèse 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 ≥ 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≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 associé 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 appariées 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 Cmax moyenne environ 2,6 fois et 6,7 fois plus élevée que la Cmax 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/mm^3 et un taux de CD4+ inférieur à 350 cellules/mm^3 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 3ème 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%)
Raisons		
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%)
Raisons		
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/ mm^3)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Classe du 3ème 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%)

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion et évalué en utilisant une marge de non-infériorité de - 8%.
** 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).
***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%.
N = nombre de patients dans chaque bras de traitement
DTG+RPV = dolutégravir plus rilpivirine ;
INI = inhibiteur de l'intégrase ; INNTI = inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse ; PI = Inhibiteur de la protéase

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 2ème trimestre de grossesse, et 29% plus faible pendant le 3ème 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_{τ}. 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'$ASC_{(0-\infty)}$ du dolutégravir d'environ 87 % et la C_{max} d'environ 75 %. Des repas moyennement riches et riches en graisse ont respectivement augmenté l'$ASC_{(0-\infty)}$ 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 minime 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 µM) des enzymes cytochrome P_{450} (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-substrats 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 ^{14}C-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 ≥ 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 2ème 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 3ème 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 2ème trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la Cmax, de l'ASC24h et de la Cmin pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21%, 29% et 35% plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du 3ème trimestre de grossesse, les valeurs de la Cmax, de l'ASC24h et de la Cmin 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 boite est constituée d'un flacon contenant 30 comprimés pelliculés et un dessiccant.

Les conditionnements multiples contiennent 90 comprimés pelliculés (3 boites de 30). Chaque boite 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

16 octobre 2025 (v15)

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