

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**JULUCA**

comprimés de dolutégravir et rilpivirine

dolutégravir à 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique) et rilpivirine à 25 mg (sous forme de chlorhydrate de rilpivirine)

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
245, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7

Date d'approbation initiale :
17 mai 2018

Date de révision :
5 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 233259

©2020 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT

Contre-indications (2)	01/2020
Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement posologique (3.2)	01/2020
Mises en garde et précautions, Généralités (6)	01/2020
Mises en garde et précautions, Hépatotoxicité (6)	08/2018
Mises en garde et précautions, Femmes enceintes (6.1.1)	01/2020
Posologie et administration, Considérations posologiques (3.1)	01/2020

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
3.3 Dose oubliée	6
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
6.1 Populations particulières.....	9
6.1.1 Femmes enceintes	9
6.1.2 Allaitement	10
6.1.3 Enfants.....	11
6.1.4 Personnes âgées.....	11
7 EFFETS INDÉSIRABLES	11
7.1 Aperçu des effets indésirables	11
7.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
7.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques.....	12
7.4 Résultats anomaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	13
7.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants).....	15
7.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance.....	15
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
8.1 Aperçu	16
8.2 Interactions médicament-médicament.....	16
8.3 Interactions médicament-aliment	27

8.4	Interactions médicament- plante médicinale	27
8.5	Effet du médicament sur les épreuves de laboratoire	27
9	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
9.1	Mode d'action.....	27
9.2	Pharmacodynamie	27
9.3	Pharmacocinétique.....	29
10	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	32
11	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	33
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
13	ÉTUDES CLINIQUES	35
13.1	Données démographiques et méthodologie.....	35
13.2	Résultats des études	36
13.3	Études comparatives de biodisponibilité	38
14	MICROBIOLOGIE.....	40
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	43
16	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	45
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

JULUCA (dolutégravir et rilpivirine) est indiqué comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant pour :

- le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JULUCA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques menées sur JULUCA ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent au traitement différemment des patients adultes de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

JULUCA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

JULUCA est contre-indiqué en association avec les médicaments suivants (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) :

- les médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite, qui sont des substrats du transporteur de cation organique 2 (OCT2), incluant sans s'y limiter le dofétilide (un agent antiarythmique) et la fampridine (un inhibiteur des canaux potassiques), aussi appelée dalfampridine;
- la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, des anticonvulsivants;
- la rifampicine et la rifapentine, des antimycobactériens;
- les inhibiteurs de la pompe à protons : l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole;
- la dexaméthasone à action générale (plus d'une seule dose), un glucocorticoïde;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir **Interactions médicament-plante médicinale**).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- Comme c'est le cas pour tous les médicaments antirétroviraux, le traitement doit être mis en route par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
- JULUCA ne doit pas être employé chez les patients présentant une résistance avérée ou soupçonnée au dolutégravir ou à la rilpivirine.
- Avant de commencer à recevoir JULUCA, les patients doivent avoir été sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois.
- Effectuer un test de grossesse avant l'instauration du traitement par JULUCA chez les femmes en âge de procréer.

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La posologie recommandée de JULUCA chez les adultes est de un comprimé une fois par jour à prendre par voie orale avec un repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JULUCA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques menées sur JULUCA ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent au traitement différemment des patients adultes de moins de 65 ans.

Administration concomitante de rifabutine

Si JULUCA est administré en concomitance avec de la rifabutine, il convient de prendre un comprimé additionnel de 25 mg d'EDURANT (rilpivirine) avec JULUCA une fois par jour avec un repas pendant la durée du traitement concomitant par la rifabutine (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, [Tableau 4](#) Interactions médicament-médicament établies ou possibles).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie de JULUCA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir **Pharmacocinétique**, Populations particulières et états pathologiques, *Insuffisance rénale*).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de JULUCA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (score correspondant à la classe A ou B de Child-Pugh). JULUCA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique

sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques, *Insuffisance hépatique*).

3.3 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de JULUCA et qu'il reste plus de 12 heures avant la prise de la dose suivante, il doit prendre la dose oubliée avec un repas dès qu'il constate cet oubli. S'il reste 12 heures ou moins avant la prise de la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et revenir au schéma posologique habituel.

4 SURDOSAGE

Symptômes et signes

Il existe peu de données sur le surdosage de JULUCA ou de chacun des composants du médicament, le dolutégravir et la rilpivirine.

Traitement

Il n'y a pas de traitement particulier connu contre une surdose de JULUCA. En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu, dont la surveillance des signes vitaux, l'ECG (intervalle QT) et l'observation de l'état clinique du patient. Étant donné que le dolutégravir et la rilpivirine se lient fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés en proportion importante par dialyse.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé/ dolutégravir à 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique), rilpivirine à 25 mg (sous forme de chlorhydrate de rilpivirine)	alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, D-mannitol, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, macrogol/PEG, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 20, povidone K29/32 et K30, stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium et talc

Chaque comprimé pelliculé de JULUCA contient 50 mg de dolutégravir (sous forme de 52,6 mg de dolutégravir sodique) et 25 mg de rilpivirine (sous forme de 27,5 mg de chlorhydrate de rilpivirine).

Présentation

Les comprimés JULUCA sont pelliculés, de forme ovale, biconvexes et de couleur rose; ils portent l'inscription « SV J3T » gravée d'un côté.

Conditionnement

Les comprimés JULUCA sont conditionnés dans des flacons blancs de polyéthylène haute densité (PEHD) munis de bouchons de polypropylène à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un sachet dessiccateur au gel de silice.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas avec les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les antécédents de résistance doivent orienter l'utilisation de JULUCA. JULUCA ne doit pas être employé chez les patients présentant une résistance avérée ou soupçonnée au dolutégravir ou à la rilpivirine. Les patients qui n'avaient pas été sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois ont été exclus des études SWORD.

Les patients qui reçoivent JULUCA ou tout autre traitement antirétroviral peuvent tout de même contracter des infections opportunistes ou présenter d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Ils doivent, par conséquent, demeurer sous l'étroite surveillance clinique de médecins expérimentés dans le traitement de ces affections associées au VIH.

Bien qu'il ait été démontré que la suppression virale efficace associée au traitement antirétroviral réduit substantiellement le risque de transmission par contact sexuel, la présence d'un risque résiduel ne peut être exclue. Des précautions s'imposent pour prévenir toute transmission conformément aux lignes directrices nationales.

Troubles dépressifs

Des troubles dépressifs (incluant humeur déprimée, dépression, dysphorie, dépression majeure, altération de l'humeur, pensées négatives, tentative de suicide et idées suicidaires) ont été signalés lors de l'utilisation d'autres produits contenant de la rilpivirine (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les patients présentant des symptômes dépressifs sévères doivent être promptement évalués afin de déterminer si ces symptômes sont liés à JULUCA et, le cas échéant, si les risques liés à la poursuite du traitement l'emportent sur ses bienfaits.

Hépatotoxicité

Des effets indésirables hépatiques ont été signalés chez des patients recevant d'autres traitements contenant de la rilpivirine ou du dolutégravir. Les patients atteints d'une hépatite B ou C sous-jacente ou ayant un taux de transaminases très élevé avant l'instauration du traitement peuvent présenter un risque accru d'élévation du taux de transaminases ou d'accentuation d'une élévation préexistante lorsqu'ils sont traités par la rilpivirine ou le dolutégravir. Quelques cas de toxicité hépatique ont été signalés chez des patients adultes qui recevaient un autre traitement comprenant de la rilpivirine ou du dolutégravir, mais qui n'avaient aucune maladie hépatique préexistante ni d'autres facteurs de risque identifiables. Une atteinte hépatique causée par le médicament ayant mené à une greffe du foie a été signalée pendant le traitement par TRIUMEQ (dolutégravir-abacavir-lamivudine). Il est recommandé de réaliser les

analyses de laboratoire appropriées avant d'instaurer le traitement et de surveiller l'apparition d'une hépatotoxicité durant le traitement par JULUCA.

Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de JULUCA et d'autres médicaments pourrait entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines sont susceptibles de causer (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) :

- une perte de l'effet thérapeutique de JULUCA et l'apparition possible d'une résistance.
- de possibles effets indésirables cliniquement importants en raison d'expositions accrues à des médicaments concomitants.

Chez des sujets en santé, la rilpivirine à 75 mg une fois par jour (3 fois la dose contenue dans JULUCA) et à 300 mg une fois par jour (12 fois la dose contenue dans JULUCA) a allongé l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il convient d'envisager des solutions de rechange à JULUCA en cas d'administration concomitante avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes. Consulter le [Tableau 4](#) pour savoir comment prévenir ou prendre en charge ces interactions médicamenteuses importantes possibles et connues, y compris les recommandations posologiques. Tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par JULUCA; passer en revue les médicaments utilisés conjointement pendant le traitement par JULUCA; et surveiller les effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase, dont le dolutégravir, et étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes constitutionnels et, parfois, un dysfonctionnement organique, y compris une atteinte hépatique.

Lors de la surveillance postcommercialisation, des réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères ont été signalées avec d'autres schémas thérapeutiques contenant la rilpivirine, y compris des cas de réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS). Alors que certaines réactions cutanées s'accompagnaient de symptômes constitutionnels comme la fièvre, d'autres réactions cutanées étaient associées à des dysfonctionnements organiques, y compris des hausses des valeurs biochimiques sériques de la fonction hépatique. Durant les essais cliniques de phase 3 sur la rilpivirine, des éruptions cutanées liées au traitement de gravité de grade 2 ou plus ont été signalées chez 3 % des patients. Aucune éruption cutanée de grade 4 n'a été signalée. Dans l'ensemble, la plupart des éruptions cutanées étaient de grade 1 ou 2 et sont survenues dans les 4 à 6 premières semaines du traitement (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Durant les essais cliniques de phase 3 sur l'association dolutégravir et rilpivirine, des éruptions cutanées liées au traitement ont été signalées chez environ 1 % des patients, et tous les cas étaient de grade 1 ou 2.

En présence de signes ou de symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères (y compris, sans s'y limiter : éruption cutanée sévère ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, cloques ou desquamation de la peau, atteinte de la muqueuse [cloques ou lésions buccales], conjonctivite, œdème du visage, hépatite, éosinophilie, œdème de Quincke, difficulté à respirer), il convient de cesser immédiatement l'administration de JULUCA et des autres agents présumés responsables. Il convient de surveiller l'état clinique, y compris les paramètres de laboratoire, dont les taux de transaminases hépatiques, et d'instaurer un traitement approprié. Tout délai avant l'arrêt du traitement par JULUCA ou des autres agents présumés responsables de la réaction d'hypersensibilité pourrait entraîner une réaction potentiellement mortelle (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Santé sexuelle

Reproduction

Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte : Un registre a été établi afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les femmes enceintes infectées par le VIH ayant été exposées à JULUCA et à d'autres antirétroviraux. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du dolutégravir et/ou de la rilpivirine sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Les études chez l'animal révèlent l'absence d'effet du dolutégravir ou de la rilpivirine sur la fertilité des mâles et des femelles (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

JULUCA n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. JULUCA ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles auxquels le fœtus est exposé (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). Les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à un test de grossesse avant l'instauration du traitement par JULUCA et il faut les informer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement. L'instauration d'un traitement par JULUCA n'est pas recommandée chez les adolescentes et les adultes qui essaient activement de devenir enceintes à moins qu'il n'y ait aucune autre option appropriée. Si une grossesse est planifiée ou si une grossesse au premier trimestre est confirmée pendant le traitement par JULUCA, il faut évaluer les risques et les bienfaits liés à la poursuite du traitement par JULUCA par rapport au passage à un autre traitement antirétroviral et envisager un changement pour un autre traitement. L'emploi de JULUCA peut être envisagé pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse si le bienfait escompté justifie le risque possible pour la femme enceinte et le fœtus.

Dans le cadre d'une étude au Botswana sur la surveillance de l'issue des grossesses, 5 (0,3 %) cas d'anomalies du tube neural ont été rapportés sur 1 683 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements à base de dolutégravir depuis le moment de la conception, comparativement à 15 (0,1 %) cas sur 14 792 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements sans dolutégravir depuis le moment de la conception (différence de prévalences de 0,20 %; IC à 95 % : de 0,01 à 0,59). Dans cette même étude, sur les 3 840 accouchements de mères ayant amorcé un traitement par le dolutégravir durant la grossesse, un cas (0,03 %) d'anomalie du tube neural a été rapporté, comparativement à 3 (0,05 %) cas sur les 5 952 accouchements de mères ayant amorcé un traitement sans dolutégravir durant la grossesse. Aucun lien causal entre ces événements et l'utilisation du dolutégravir n'a été établi. La fréquence des anomalies du tube neural dans la population générale varie de 0,5 à 1 cas par 1 000 naissances vivantes. Comme les anomalies du tube neural surviennent au cours des 4 premières semaines du développement fœtal (au moment de la fermeture du tube neural), ce risque touche les femmes exposées au dolutégravir au moment de la conception et au début de la grossesse.

Les données analysées à ce jour provenant d'autres sources, y compris le Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte, les essais cliniques et la pharmacovigilance, sont insuffisantes pour permettre d'évaluer le risque d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir.

L'examen de plus de 1 000 résultats d'une exposition aux deuxième et troisième trimestres de grossesse n'a permis de relever aucune donnée probante indiquant un risque accru d'issue indésirable de la grossesse.

Il a été démontré dans le cadre d'études portant sur les effets toxiques sur la reproduction chez l'animal que le dolutégravir traverse la barrière placentaire. Les études n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, notamment aucune anomalie du tube neural, aucun effet sur la fonction reproductrice ni de tératogénicité. Des études sur la rilpivirine réalisées chez des rats et des lapins n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, aucun effet sur la fonction reproductrice ni de tératogénicité (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

L'emploi de la rilpivirine en association avec un traitement de fond a été évalué dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 19 femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, ainsi que pendant la période postpartum. Les données pharmacocinétiques montrent que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine utilisée dans le cadre d'un traitement antirétroviral était environ 30 % inférieure pendant la grossesse à celle observée pendant la période postpartum (6 à 12 semaines). La réponse virologique a été maintenue durant toute la période de l'étude. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'a été observée chez les 10 nourrissons nés des mères qui ont terminé l'étude et dont le statut virologique pour le VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée pendant la grossesse et après l'accouchement. Aucun nouveau risque n'a été rapporté par rapport au profil d'innocuité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir [Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Grossesse et période postpartum](#)).

6.1.2 Allaitement

Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH. Si l'on se fie aux données issues de l'expérimentation animale, il est probable que le dolutégravir soit présent dans le lait maternel humain. On ignore si la rilpivirine

est présente dans le lait maternel humain. On doit donc dire aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter si elles sont traitées par JULUCA.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JULUCA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques menées sur JULUCA ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent au traitement différemment des patients adultes de moins de 65 ans.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité de JULUCA chez des patients infectés par le VIH-1 qui présentaient une suppression virologique et qui sont passés de leur traitement antirétroviral en cours à l'association de dolutégravir et de rilpivirine est fondée sur les principales analyses de données groupées à la 48^e semaine provenant de deux études ouvertes identiques, internationales et multicentriques : SWORD-1 et SWORD-2. Pour obtenir des détails sur les effets indésirables survenus pendant les études sur EDURANT ou TIVICAY, veuillez consulter la monographie de chacun des produits.

Au total, 1 024 patients adultes infectés par le VIH-1 qui recevaient un traitement antirétroviral suppressif stable (comprenant 2 INTI [inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse] associé soit à un ITBI [inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase], soit à un INNTI [inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse] soit à un IP [inhibiteur de la protéase]) ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement. Les patients étaient répartis au hasard dans un rapport 1:1 pour poursuivre leur traitement antirétroviral alors en cours ou pour passer au traitement d'association par le dolutégravir et la rilpivirine une fois par jour. Dans l'analyse des données groupées, le taux d'effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement était de 4 % chez les patients recevant l'association dolutégravir et rilpivirine une fois par jour et inférieur à 1 % chez les patients ayant poursuivi leur traitement antirétroviral. Les troubles psychiatriques étaient les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement, à un taux de 2 % chez les patients recevant l'association dolutégravir et rilpivirine et inférieur à 1 % chez les patients ayant poursuivi leur traitement antirétroviral.

7.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable (EI) survenu en cours de traitement (grades 2 à 4) à une fréquence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Les EI (tous grades confondus) observés chez au moins 2 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement, d'après l'analyse des données groupées des essais SWORD-1 et SWORD-2, sont présentés au [Tableau 2](#). Les EI observés dans le groupe recevant l'association dolutégravir et rilpivirine dans l'analyse des données groupées recueillies à la 48^e semaine des essais cliniques de phase 3 étaient conformes au profil et à la gravité des effets indésirables de chacun des médicaments lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres antirétroviraux. On n'a observé aucun EI additionnel ni aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des EI dans le groupe recevant l'association dolutégravir et rilpivirine.

Tableau 2 Effets indésirables (grades 1 à 4) survenus durant le traitement et à une fréquence d'au moins 2 % chez les patients présentant une suppression virologique (analyses des données groupées recueillies à la 48^e semaine)

Classement par organe ou appareil/ Terme privilégié	SWORD 1 DTG plus RPV (n = 252) n (%)	SWORD 1 TAC (n = 256) n (%)	SWORD 2 DTG plus RPV (n = 261) n (%)	SWORD 2 TAC (n = 255) n (%)	DONNÉES GROUPEES DTG plus RPV (n = 513) n (%)	DONNÉES GROUPEES TAC (n = 511) n (%)
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	4 (2 %)	1 (< 1 %)	4 (2 %)	0	8 (2 %)	1 (< 1 %)
Distension abdominale	5 (2 %)	0	2 (< 1 %)	0	7 (1 %)	0
Nausées	4 (2 %)	0	3 (1 %)	0	7 (1 %)	0
Flatulences	1 (< 1 %)	0	5 (2 %)	0	6 (1 %)	0
Troubles généraux						
Fatigue	5 (2 %)	0	0 (0 %)	0	5 (< 1 %)	0
Système nerveux						
Céphalées	5 (2 %)	0	6 (2 %)	0	11 (2 %)	0
Étourdissements	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (2 %)	0	6 (1 %)	1 (< 1 %)

DTG = dolutégravir; RPV = rilpivirine; TAC = traitement antirétroviral alors en cours

7.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques

Les EI suivants sont survenus chez moins de 2 % des patients recevant l'association dolutégravir et rilpivirine ou au cours des études décrites dans la monographie de chaque médicament formant l'association, TIVICAY (dolutégravir) et EDURANT (rilpivirine). Certains effets ont été retenus en raison de leur gravité et du lien de causalité possible avec le médicament.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, gêne abdominale, flatulences, nausées, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements

Troubles généraux : fatigue

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, cholélithiase, hépatite

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : appétit diminué

Troubles musculosquelettiques : myalgie, myosite

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence

Troubles psychiatriques : anxiété, humeur dépressive, dépression, insomnie, rêves anormaux, troubles du sommeil, idées suicidaires ou tentative de suicide (particulièrement chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)

Troubles rénaux et urinaires : glomérulonéphrite extramembraneuse, glomérulonéphrite proliférative mésangiale, néphrolithiase, insuffisance rénale

Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée

7.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Des anomalies de résultats d'épreuves de laboratoire sélectionnées dont le grade s'est détérioré par rapport au début de l'étude et représentant le grade de toxicité le plus grave chez au moins 2 % des patients sont présentées au [Tableau 3](#).

Tableau 3 Anomalies de résultats d'épreuves de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4; analyses des données groupées à la 48^e semaine)

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	Dolutégravir et rilpivirine (n = 513) n (%)	Traitement antirétroviral alors en cours (n = 511) n (%)
ALT		
Grade 2 (> 2,5-5,0 x LSN)	8 (2 %)	4 (< 1 %)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	3 (< 1 %)	3 (< 1 %)
AST		
Grade 2 (> 2,5-5,0 x LSN)	5 (< 1 %)	8 (2 %)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	3 (< 1 %)	4 (< 1 %)
Bilirubine totale		
Grade 2 (1,6-2,5 x LSN)	11 (2 %)	18 (4 %)
Grades 3 et 4 (> 2,5 x LSN)	0	13 (3 %)
Créatine kinase		
Grade 2 (6,0-9,9 x LSN)	4 (< 1 %)	5 (< 1 %)
Grades 3 et 4 (\geq 10,0 x LSN)	6 (1 %)	11 (2 %)
Hyperglycémie		
Grade 2 (126-250 mg/dL)	21 (4 %)	26 (5 %)
Grades 3 et 4 (> 250 mg/dL)	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Hypophosphatémie		
Grade 2 (0,45 < 0,65 mmol/L)	44 (9 %)	79 (15 %)
Grade 3 et 4 (< 0,32 mmol/L)	3 (< 1 %)	11 (2 %)
Lipase		
Grade 2 (> 1,5 -3,0 x LSN)	25 (5 %)	24 (5 %)
Grades 3 et 4 (> 3,0 x LSN)	11 (2 %)	11 (2 %)

LSN = limite supérieure de la normale

Taux de lipides sériques : Aucune variation des profils lipidiques pertinente sur le plan clinique n'a été relevée tout au long des 48 semaines dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Variations des taux de créatinine sérique : Des augmentations des taux de créatinine sérique se sont produites au cours des quatre premières semaines de traitement par le dolutégravir et la rilpivirine et les valeurs sont demeurées stables jusqu'à la fin des 48 semaines de l'étude. Une variation moyenne de 8,22 μ mol/L par rapport aux valeurs initiales (de -26,5 μ mol/L à 51,2 μ mol/L) a été observée après 48 semaines de traitement. Ces variations sont liées à l'inhibition du transport actif et ne sont pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique, car elles ne reflètent pas un changement dans le débit de filtration glomérulaire (voir **Pharmacodynamie**, Effets sur la fonction rénale).

Lors du traitement par le dolutégravir et la rilpivirine, de légères hausses de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées. Ces variations ne sont pas jugées pertinentes sur le

plan clinique puisqu'elles reflètent vraisemblablement une compétition entre le dolutégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance commune (UGT1A1) (voir **Pharmacocinétique**, Métabolisme).

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C : La fréquence des élévations de grade 1 des résultats des épreuves de la fonction hépatique observée chez les patients traités par le dolutégravir et la rilpivirine et coinfectés par le virus de l'hépatite C a été plus élevée que celle enregistrée chez les patients qui ne présentaient pas d'infection concomitante par le virus de l'hépatite C. JULUCA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients ayant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B.

Effets sur la densité minérale osseuse

La densité minérale osseuse moyenne a augmenté entre le début de l'étude et la 48^e semaine chez les sujets qui sont passés d'un traitement antirétroviral contenant du fumarate de ténofovir disoproxil à l'association dolutégravir et rilpivirine (1,34 % pour la hanche totale et 1,46 % pour la colonne lombaire) comparativement à ceux qui ont poursuivi un traitement antirétroviral contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (0,05 % pour la hanche totale et 0,15 % pour la colonne lombaire, $p = 0,014$ et $p = 0,039$, respectivement) dans le cadre d'une étude secondaire utilisant le test DEXA (absorptiométrie à rayons X à double énergie). La densité minérale osseuse à la colonne lombaire a diminué de 5 % ou plus chez 2 % des sujets recevant JULUCA et 5 % des sujets qui ont poursuivi leur traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil. La portée clinique à long terme de ces variations de la densité minérale osseuse n'est pas connue.

Des fractures (sauf des doigts et des orteils) ont été signalées chez 3 (0,6 %) sujets qui sont passés à l'association dolutégravir et rilpivirine et chez 9 (1,8 %) sujets qui ont poursuivi leur traitement antirétroviral en cours pendant les 48 semaines.

Fonction surrénalienne

Dans l'analyse des résultats groupés des essais de phase 3 sur la rilpivirine, à la 96^e semaine, le taux de cortisol basal a subi, par rapport à sa valeur initiale, une variation moyenne globale de -0,69 µg/dL (de -1,12 à 0,27) dans le groupe recevant la rilpivirine et de -0,02 µg/dL (de -0,48 à 0,44) dans le groupe recevant l'éfavirenz. La portée clinique du taux accru d'anomalies aux tests de stimulation par 250 µg d'ACTH dans le groupe rilpivirine est inconnue. Pour obtenir plus d'information, se reporter aux renseignements thérapeutiques sur EDURANT (rilpivirine).

7.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants)

Il n'existe pas de données d'études cliniques sur JULUCA chez les enfants.

7.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de la fréquence de cas signalés ou du lien de causalité possible avec le traitement par le dolutégravir ou la rilpivirine, ou d'une combinaison de ces facteurs. Comme les effets indésirables sont signalés sur une base volontaire par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité

Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie

Troubles rénaux et génito-urinaires : syndrome néphrotique

Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané : réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères incluant le syndrome DRESS (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Analyses : gain pondéral

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

JULUCA contient du dolutégravir et de la rilpivirine et toutes les interactions qui ont été relevées avec l'un ou l'autre des composants du médicament peuvent se produire lors du traitement par JULUCA. Il n'existe pas d'interactions significatives entre le dolutégravir et la rilpivirine. Comme JULUCA est un schéma complet, son administration concomitante avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 n'est pas recommandée. L'information sur les interactions médicament-médicament possibles avec d'autres antirétroviraux n'est pas fournie. Pour en savoir plus sur ces interactions, veuillez consulter les monographies d'EDURANT et de TIVICAY.

8.2 Interactions médicament-médicament

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur de cation organique 2 (OCT2) du rein ($CI_{50} = 1,93 \mu M$) ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1 ($CI_{50} = 6,34 \mu M$) et MATE2-K ($CI_{50} = 24,8 \mu M$). *In vivo*, le potentiel du dolutégravir à influencer sur le transport des substrats des MATE2-K est plutôt faible. *In vivo*, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine, en raison de son inhibition de l'OCT2. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 (p. ex., dofétilide, fampridine [aussi appelée dalfampridine] [voir la section **CONTRE-INDICATIONS**] et metformine) ou du MATE1 (voir le **Tableau 4**).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs basolatéraux du rein : transporteur d'anion organique OAT1 ($CI_{50} = 2,12 \mu M$) et OAT3 ($CI_{50} = 1,97 \mu M$). D'après la concentration plasmatique de dolutégravir libre, les modèles informatiques *in silico* et l'absence d'effet notable sur la pharmacocinétique *in vivo* des substrats des transporteurs OAT, le ténofovir et le para-aminohippurate, le dolutégravir a une faible tendance à provoquer des interactions médicamenteuses par l'inhibition des transporteurs du groupe OAT.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir ou de la rilpivirine

Dolutégravir

Le dolutégravir est métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 et, dans une certaine mesure, par la CYP3A. Le dolutégravir étant aussi un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la CYP3A4, de la glycoprotéine P et du BCRP *in vitro*, les médicaments qui exercent un effet

inducteur sur ces enzymes et ces transporteurs peuvent provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du dolutégravir et ainsi réduire l'effet thérapeutique de ce dernier.

L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments inhibiteurs de l'UGT1A1, de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peut avoir pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques du dolutégravir (voir le [Tableau 4](#)).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1 chez l'humain.

L'administration concomitante de dolutégravir et de produits contenant des cations polyvalents peut se traduire par une diminution de l'absorption du dolutégravir.

Rilpivirine

La rilpivirine est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP3A; ainsi, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la CYP3A peuvent modifier la clairance de la rilpivirine (voir [Pharmacocinétique](#)). L'administration concomitante de rilpivirine et de médicaments inducteurs de la CYP3A peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine, ce qui pourrait réduire l'effet thérapeutique de celle-ci. L'administration concomitante de rilpivirine et de médicaments inhibiteurs de la CYP3A risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de la rilpivirine.

L'administration concomitante de JULUCA et de médicaments qui augmentent le pH gastrique pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de rilpivirine, une perte de réponse virologique et une possible résistance à la rilpivirine ou à la classe des INNTI.

Médicaments allongeant l'intervalle QT : Chez des sujets en bonne santé, la rilpivirine à 75 mg une fois par jour (3 fois la dose contenue dans JULUCA) et à 300 mg une fois par jour (12 fois la dose contenue dans JULUCA) a allongé l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**, Effets sur l'électrocardiogramme). Il convient d'envisager des solutions de rechange à JULUCA en cas d'administration concomitante avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes.

Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Des interactions établies et théoriques avec certains antirétroviraux et médicaments non antirétroviraux sont indiquées au [Tableau 4](#). La liste des médicaments de ce tableau n'est pas exhaustive. Les recommandations sont fondées sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur des interactions possibles ou prévisibles en raison de l'ampleur prévue de l'interaction ou du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir, de la rilpivirine ou du médicament concomitant*	Commentaire d'ordre clinique
Antiarythmique : dofétilide	Effet du dolutégravir : Dofétilide ↑	L'administration concomitante de JULUCA et de dofétilide est contre-indiquée, car des concentrations élevées de dofétilide risquent d'entraîner des effets toxiques pouvant mettre la vie du patient en danger.
Inhibiteur des canaux potassiques : fampridine (aussi appelée dalfampridine)	Fampridine/ dalfampridine ↑	L'administration concomitante avec JULUCA est contre-indiquée en raison du risque de convulsions associé à la fampridine/dalfampridine.
Anticonvulsivants : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital	Effet de la carbamazépine : Dolutégravir ↓ Rilpivirine ↓	L'administration concomitante est contre-indiquée.
Inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole† lansoprazole rabéprazole pantoprazole esomeprazole	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↓ (par l'oméprazole) Oméprazole ↓ (par la rilpivirine)	L'administration concomitante est contre-indiquée.
Antagonistes des récepteurs H ₂ : famotidine† cimétidine nizatidine ranitidine	Dolutégravir ↔ Famotidine prise 12 h avant la rilpivirine : Rilpivirine ↔ Famotidine prise 2 h avant la rilpivirine : Rilpivirine ↓ Famotidine prise 4 h après la rilpivirine : Rilpivirine ↔	JULUCA doit être administré au moins 4 heures avant ou au moins 12 heures après un antagoniste des récepteurs H ₂ .
Antiacides (p. ex., hydroxyde d'aluminium ou de magnésium et/ou carbonate de calcium)	Dolutégravir ↓ Rilpivirine ↓	JULUCA doit être administré au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir, de la rilpivirine ou du médicament concomitant*	Commentaire d'ordre clinique
Médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg ou Al) : Produits ^b ou laxatifs contenant des cations Sucralfate Médicaments tamponnés	↓ Dolutégravir	JULUCA doit être administré au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise de produits contenant des cations polyvalents.
Suppléments de calcium et de fer, incluant des multivitamines contenant du calcium ou du fer ^b (non antiacides)	Calcium : dolutégravir ↓ Fer : dolutégravir ↓	JULUCA et les suppléments de calcium et/ou de fer ou les multivitamines qui contiennent du calcium et/ou du fer peuvent être pris en même temps si le patient les ingère avec de la nourriture. Chez le patient à jeun, JULUCA doit être pris au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments de calcium ou de fer (non antiacides).
Antidiabétiques : metformine ^b	Administration en concomitance avec le dolutégravir : Metformine ↑ Administration en concomitance avec la rilpivirine : Metformine ↔	Envisager d'ajuster la dose de metformine au moment d'entreprendre ou d'arrêter le traitement concomitant afin de conserver la maîtrise de la glycémie.
Rifampicine [†] Rifapentine	Dolutégravir ↓ Rifampicine ↔ Rilpivirine ↓	L'administration concomitante est contre-indiquée.
Antimycobactériens : rifabutine ^b	Dolutégravir ↔ Rifabutine ↔ Rilpivirine ↓	La rifabutine a diminué les concentrations plasmatiques de rilpivirine. Un comprimé additionnel de rilpivirine à 25 mg doit être pris avec JULUCA une fois par jour avec un repas lorsque la rifabutine est administrée en concomitance.
Dexaméthasone (à action générale, sauf dans le cas où une seule dose est administrée)	Rilpivirine ↓ Dolutégravir ↔	L'administration concomitante est contre-indiquée, sauf dans le cas où une seule dose est administrée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir, de la rilpivirine ou du médicament concomitant*	Commentaire d'ordre clinique
Analgésiques narcotiques : méthadone ^b	Effet du dolutégravir : Méthadone ↔ Effet de la rilpivirine : R(-), S(+) méthadone ↓	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, il est recommandé d'exercer une surveillance clinique, car il peut être nécessaire d'ajuster le traitement d'entretien par la méthadone chez certains patients.
Antifongiques azolés : kétoconazole [†] fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↑ Kétoconazole ↓	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Antibiotiques de type macrolide ou kétolide : clarithromycine érythromycine télichromycine	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↑	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Légende : ↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucune variation significative

[†] Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose de rilpivirine supérieure à la dose recommandée afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.

^b Voir les Tableaux 5 à 8 pour connaître l'ampleur de l'interaction.

Les effets du DTG et de la RPV sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont présentés au [Tableau 5](#) et au [Tableau 7](#), respectivement. Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au DTG et à la RPV sont présentés au [Tableau 6](#) et au [Tableau 8](#), respectivement.

Tableau 5 Résumé de l'effet du dolutégravir sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de dolutégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans dolutégravir Absence d'effet = 1,00		
			C _τ ou C ₂₄	ASC	C _{max}
Daclatasvir 60 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	12	1,06 (de 0,88 à 1,29)	0,98 (de 0,83 à 1,15)	1,03 (de 0,84 à 1,25)
Éthinylœstradiol 0,035 mg	50 mg 2 fois par jour	15	1,02 (de 0,93 à 1,11)	1,03 (de 0,96 à 1,11)	0,99 (de 0,91 à 1,08)
Méthadone de 16 à 150 mg	50 mg 2 fois par jour	12	0,99 (de 0,91 à 1,07)	0,98 (de 0,91 à 1,06)	1,00 (de 0,94 à 1,06)
Midazolam 3 mg	25 mg 1 fois par jour	10	–	0,95 (de 0,79 à 1,15)	–
Norgestimate 0,25 mg	50 mg 2 fois par jour	15	0,93 (de 0,85 à 1,03)	0,98 (de 0,91 à 1,04)	0,89 (de 0,82 à 0,97)
Rilpivirine 25 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	16	1,21 (de 1,07 à 1,38)	1,06 (de 0,98 à 1,16)	1,10 (de 0,99 à 1,22)
Metformine 500 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	14	–	1,79 (de 1,65 à 1,93)	1,66 (de 1,53 à 1,81)
Metformine 500 mg, 2 fois par jour	50 mg 2 fois par jour	14	–	2,45 (de 2,25 à 2,66)	2,11 (de 1,91 à 2,33)

Tableau 6 Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de dolutégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C_{τ} ou C_{24}	ASC	C_{max}
Maalox®	50 mg dose unique	16	0,26 (de 0,21 à 0,31)	0,26 (de 0,22 à 0,32)	0,28 (de 0,23 à 0,33)
Maalox® 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	16	0,70 (de 0,58 à 0,85)	0,74 (de 0,62 à 0,90)	0,82 (de 0,69 à 0,98)
Carbonate de calcium 1 200 mg, administration simultanée (à jeun)	50 mg dose unique	12	0,61 (de 0,47 à 0,80)	0,61 (de 0,47 à 0,80)	0,63 (de 0,50 à 0,81)
Carbonate de calcium 1 200 mg, administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,08 (de 0,81 à 1,42)	1,09 (de 0,84 à 1,43)	1,07 (de 0,83 à 1,38)
Carbonate de calcium 1 200 mg, 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	11	0,90 (de 0,68 à 1,19)	0,94 (de 0,72 à 1,23)	1,00 (de 0,78 à 1,29)
Fumarate ferreux 324 mg, administration simultanée (à jeun)	50 mg dose unique	11	0,44 (de 0,36 à 0,54)	0,46 (de 0,38 à 0,56)	0,43 (de 0,35 à 0,52)
Fumarate ferreux 324 mg, administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,00 (de 0,81 à 1,23)	0,98 (de 0,81 à 1,20)	1,03 (de 0,84 à 1,26)
Fumarate ferreux 324 mg, 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	10	0,92 (de 0,74 à 1,13)	0,95 (de 0,77 à 1,15)	0,99 (de 0,81 à 1,21)
Multivitamines Un comprimé, 1 fois par jour	50 mg dose unique	16	0,68 (de 0,56 à 0,82)	0,67 (de 0,55 à 0,81)	0,65 (de 0,54 à 0,77)
Oméprazole 40 mg, 1 fois par jour	50 mg dose unique	12	0,95 (de 0,75 à 1,21)	0,97 (de 0,78 à 1,20)	0,92 (de 0,75 à 1,11)

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de dolutégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C_{τ} ou C_{24}	ASC	C_{max}
Prednisone 60 mg, 1 fois par jour avec diminution graduelle	50 mg 1 fois par jour	12	1,17 (de 1,06 à 1,28)	1,11 (de 1,03 à 1,20)	1,06 (de 0,99 à 1,14)
Rifampicine ^a 600 mg, 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour ^a	11	0,28 (de 0,23 à 0,34)	0,46 (de 0,38 à 0,55)	0,57 (de 0,49 à 0,65)
Rifampicine ^b 600 mg, 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour ^b	11	1,22 (de 1,01 à 1,48)	1,33 (de 1,15 à 1,53)	1,18 (de 1,03 à 1,37)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	9	0,70 (de 0,57 à 0,87)	0,95 (de 0,82 à 1,10)	1,16 (de 0,98 à 1,37)
Rilpivirine 25 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	16	1,22 (de 1,15 à 1,30)	1,12 (de 1,05 à 1,19)	1,13 (de 1,06 à 1,21)
Carbamazépine 300 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	14	0,27 (de 0,24 à 0,31)	0,51 (de 0,48 à 0,55)	0,67 (de 0,61 à 0,73)
Daclatasvir 60 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	12	1,45 (de 1,25 à 1,68)	1,33 (de 1,11 à 1,59)	1,29 (de 1,07 à 1,57)

^a Comparaison entre la rifampicine administrée en concomitance avec le dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour, et le dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour.

^b Comparaison entre la rifampicine administrée en concomitance avec le dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour, et le dolutégravir à 50 mg, 1 fois par jour.

Tableau 7 Résumé de l'effet de la rilpivirine sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de rilpivirine	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans EDURANT Absence d'effet = 1,00		
			C _{min}	ASC	C _{max}
Acétaminophène 500 mg, dose unique	150 mg 1 fois par jour ^a	16	n.d.	0,91 (de 0,86 à 0,97)	0,97 (de 0,86 à 1,10)
Atorvastatine 40 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	16	0,85 (de 0,69 à 1,03)	1,04 (de 0,97 à 1,12)	1,35 (de 1,08 à 1,68)
Chlorzoxazone 500 mg, dose unique prise 2 heures après la rilpivirine	150 mg 1 fois par jour ^a	16	n.d.	1,03 (de 0,95 à 1,13)	0,98 (de 0,85 à 1,13)
Digoxine 0,5 mg, dose unique	25 mg 1 fois par jour	22	n.d.	0,98 (de 0,93 à 1,04) ^c	1,06 (de 0,97 à 1,17)
Éthinylœstradiol 0,035 mg, 1 fois par jour	25 mg 1 fois par jour	17	1,09 (de 1,03 à 1,16)	1,14 (de 1,10 à 1,19)	1,17 (de 1,06 à 1,30)
Noréthindrone 1 mg, 1 fois par jour			0,99 (de 0,90 à 1,08)	0,89 (de 0,84 à 0,94)	0,94 (de 0,83 à 1,06)
Kétoconazole 400 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	14	0,34 (de 0,25 à 0,46)	0,76 (de 0,70 à 0,82)	0,85 (de 0,80 à 0,90)
Méthadone de 60 à 100 mg, 1 fois par jour, dose personnalisée R(-) méthadone	25 mg 1 fois par jour	13	0,78 (de 0,67 à 0,91)	0,84 (de 0,74 à 0,95)	0,86 (de 0,78 à 0,95)
S(+) méthadone			0,79 (de 0,67 à 0,92)	0,84 (de 0,74 à 0,96)	0,87 (de 0,78 à 0,97)
Metformine 850 mg, dose unique	25 mg 1 fois par jour	20	n.d.	0,97 (de 0,90 à 1,06) ^b	1,02 (de 0,95 à 1,10)
Oméprazole 20 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	15	n.d.	0,86 (de 0,76 à 0,97)	0,86 (de 0,68 à 1,09)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	17	1,01 (de 0,94 à 1,09)	1,03 (de 0,97 à 1,09)	1,03 (de 0,93 à 1,14)
Rifampicine 600 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	16	n.d.	0,99 (de 0,92 à 1,07)	1,02 (de 0,93 à 1,12)
Sildénafil 50 mg, dose unique	75 mg 1 fois par jour ^a	16	n.d.	0,97 (de 0,87 à 1,08)	0,93 (de 0,80 à 1,08)

IC = intervalle de confiance; n = nombre maximal de patients avec données; n.d. = non disponible

^a Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose de rilpivirine supérieure à la dose recommandée (25 mg, 1 fois par jour) afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.

^b N (nombre maximal de patients avec données) pour une $ASC_{(0-\infty)} = 15$

^c $ASC_{(0\text{-dernière})}$

Tableau 8 Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de rilpivirine	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C _{min}	ASC	C _{max}
Acétaminophène 500 mg, dose unique	150 mg 1 fois par jour ^a	16	1,26 (de 1,16 à 1,38)	1,16 (de 1,10 à 1,22)	1,09 (de 1,01 à 1,18)
Atorvastatine 40 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	16	0,90 (de 0,84 à 0,96)	0,90 (de 0,81 à 0,99)	0,91 (de 0,79 à 1,06)
Chlorzoxazone 500 mg, dose unique prise 2 heures après la rilpivirine	150 mg 1 fois par jour ^a	16	1,18 (de 1,09 à 1,28)	1,25 (de 1,16 à 1,35)	1,17 (de 1,08 à 1,27)
Éthinylœstradiol- noréthindrone 0,035 mg, 1 fois par jour/ 1 mg, 1 fois par jour	25 mg 1 fois par jour	15	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Famotidine 40 mg, dose unique prise 12 heures avant la rilpivirine	150 mg, dose unique ^a	24	n.d.	0,91 (de 0,78 à 1,07)	0,99 (de 0,84 à 1,16)
Famotidine 40 mg, dose unique prise 2 heures avant la rilpivirine	150 mg, dose unique ^a	23	n.d.	0,24 (de 0,20 à 0,28)	0,15 (de 0,12 à 0,19)
Famotidine 40 mg, dose unique prise 4 heures après la rilpivirine	150 mg, dose unique ^a	24	n.d.	1,13 (de 1,01 à 1,27)	1,21 (de 1,06 à 1,39)
Kétoconazole 400 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^b	15	1,76 (de 1,57 à 1,97)	1,49 (de 1,31 à 1,70)	1,30 (de 1,13 à 1,48)
Méthadone de 60 à 100 mg, 1 fois par jour, dose personnalisée	25 mg 1 fois par jour	12	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Oméprazole 20 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	16	0,67 (de 0,58 à 0,78)	0,60 (de 0,51 à 0,71)	0,60 (de 0,48 à 0,73)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	25 mg 1 fois par jour	18	0,52 (de 0,46 à 0,59)	0,58 (de 0,52 à 0,65)	0,69 (de 0,62 à 0,76)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	18	0,93 (de 0,85 à 1,01)	1,16 (de 1,06 à 1,26)	1,43 (de 1,30 à 1,56)
			(par rapport à la rilpivirine à une dose de 25 mg une fois par jour en monothérapie)		
Rifampicine 600 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour ^a	16	0,11 (de 0,10 à 0,13)	0,20 (de 0,18 à 0,23)	0,31 (de 0,27 à 0,36)

Sildénafil 50 mg, dose unique	75 mg 1 fois par jour ^a	16	1,04 (de 0,98 à 1,09)	0,98 (de 0,92 à 1,05)	0,92 (de 0,85 à 0,99)
----------------------------------	---------------------------------------	----	--------------------------	--------------------------	--------------------------

IC = intervalle de confiance; n = nombre maximal de patients avec données; n.d. = non disponible;
↔ = aucune variation

^a Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose de rilpivirine supérieure à la dose recommandée (25 mg, 1 fois par jour) afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.

^b Comparaison en fonction de témoins historiques

8.3 Interactions médicament-aliment

Il faut prendre JULUCA avec un repas afin d'atteindre une concentration plasmatique optimale de rilpivirine. Une boisson nutritive ou un substitut de repas riche en protéines ne sont pas considérés comme des équivalents d'un repas (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). L'effet d'un repas riche en matières grasses et en calories sur l'absorption du dolutégravir et de la rilpivirine administrés en comprimé d'association à dose fixe n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude bien conçue.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de JULUCA et de produits contenant du millepertuis peut significativement diminuer les concentrations plasmatiques du dolutégravir et de la rilpivirine, ce qui entraîne une perte de leur effet thérapeutique. Il est contre-indiqué d'administrer concurremment JULUCA et des produits contenant du millepertuis.

8.5 Effet du médicament sur les épreuves de laboratoire

Aucun effet du médicament sur les épreuves de laboratoire n'a été mis en évidence.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode 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 de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH. Les CI_{50} obtenues au cours d'essais biochimiques de transfert de brin utilisant l'intégrase du VIH-1 purifiée et un substrat d'ADN prétraité ont été de 2,7 et de 12,6 nM. *In vitro*, le dolutégravir se dissocie lentement du site actif du complexe intégrase-ADN de type sauvage ($t_{1/2}$ de 71 heures).

La rilpivirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 de la classe des diarylpyrimidines. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non concurrentielle de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérase cellulaires humaines α , β ou γ .

9.2 Pharmacodynamie

Au cours d'un essai de détermination de la dose avec répartition aléatoire, on a observé chez des sujets infectés par le VIH-1 traités par le dolutégravir en monothérapie une activité antivirale rapide et proportionnelle à la dose, se traduisant par des baisses moyennes du taux d'ARN du

VIH-1 de 1,5, de 2,0 et de 2,5 \log_{10} pour le dolutégravir administré à 2 mg, à 10 mg et à 50 mg, 1 fois par jour, respectivement, entre le début et le 11^e jour de l'essai. Cette réponse antivirale a été maintenue pendant 3 à 4 jours après la prise de la dernière dose dans le groupe recevant la dose de 50 mg.

Effets sur l'électrocardiogramme

Dolutégravir

Dans le cadre d'un essai avec répartition aléatoire, permutation et contrôle par placebo, 42 sujets en santé ont reçu par voie orale en doses uniques un placebo, du dolutégravir à 250 mg en suspension (exposition environ 3 fois supérieure à celle d'une dose unique quotidienne de 50 mg à l'état d'équilibre) et de la moxifloxacine (400 mg, témoin actif) en ordre aléatoire. Le dolutégravir n'a pas allongé l'intervalle QTc pendant 24 heures après la prise de la dose. Après ajustement initial et en fonction du placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc corrigé selon la méthode Fridericia (QTcF) a été de 1,99 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 4,53 ms).

Rilpivirine

L'effet de la rilpivirine administrée à la dose recommandée de 25 mg, une fois par jour, sur l'intervalle QTcF a été évalué dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire, permutation et contrôle par placebo et témoin actif (moxifloxacine à 400 mg, une fois par jour), menée auprès de 60 adultes en santé. La rilpivirine à raison de 25 mg, une fois par jour, n'est pas associée à un effet sur l'intervalle QTc pertinent sur le plan clinique. Les différences maximales moyennes de l'intervalle QTcF appariées dans le temps (limite supérieure de l'IC à 95 %) après correction initiale étaient de 2,0 (5,0) ms, par rapport au placebo (soit une valeur inférieure au seuil préoccupant sur le plan clinique).

Lorsque la rilpivirine administrée à des doses supratherapeutiques de 75 mg et de 300 mg, une fois par jour, a été étudiée chez des adultes en santé, les différences maximales moyennes de l'intervalle QTcF appariées dans le temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) après correction initiale étaient de 10,7 (15,3) et de 23,3 (28,4) ms, respectivement, par rapport au placebo. L'administration de rilpivirine à 75 mg et à 300 mg, une fois par jour, à l'état d'équilibre, a entraîné une C_{\max} moyenne de 2,6 fois et de 6,7 fois supérieures, respectivement, à la C_{\max} moyenne à l'état d'équilibre observée à la dose de 25 mg de rilpivirine une fois par jour.

Effets sur la fonction rénale

L'effet du dolutégravir sur la clairance de la créatinine sérique (Clcr), le débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré à l'aide d'iohexol et le flux plasmatique rénal efficace (FPRE) mesuré à l'aide de para-aminohippurate (PAH) a été évalué lors d'une étude contrôlée par placebo, comportant trois groupes de traitement, menée en mode ouvert et en parallèle après répartition aléatoire de 37 sujets en santé, à qui l'on a administré du dolutégravir à 50 mg, 1 fois par jour (n = 12), à 50 mg, 2 fois par jour (n = 13) ou un placebo, 1 fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une légère diminution de la Clcr a été observée avec le dolutégravir dans la première semaine de traitement, ce qui était conforme avec celle observée dans les études cliniques. Le dolutégravir aux deux doses administrées n'a pas exercé d'effet significatif sur le DFG ni sur le FPRE. Ces données corroborent les résultats des études *in vitro*, ce qui laisse supposer que les faibles augmentations de la créatinine observées lors des études cliniques sont dues à l'inhibition non pathologique du transporteur de cation organique 2 (OCT2), dans les tubules rénaux proximaux, qui intervient dans la sécrétion tubulaire de la créatinine.

9.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de JULUCA sont présentées au [Tableau 9](#).

Tableau 9 Propriétés pharmacocinétiques des composants de JULUCA

	Dolutégravir	Rilpivirine
Absorption		
ASC _T ^a (ng.h/mL)	68 166,3 (24,4)	3349,4 (36,5)
C _{max} ^a (ng/mL)	3703,3 (17,5)	100,1 (33,6)
T _{max} (h) ^b	3,0 (0,5 – 6,0)	4,0 (1,0 – 9,0)
Effet d'un repas à teneur modérée en matières grasses (comparativement à l'état à jeun) sur l'ASC (%) ^c	187,5 (154,7 à 227,4)	157,1 (123,6 – 199,8)
Effet d'un repas à teneur modérée en matières grasses (comparativement à l'état à jeun) sur la C _{max} (%) ^c	174,9 (140,3 – 218,1)	189,1 (133,9 – 266,9)
Effet d'un repas riche en matières grasses (comparativement à l'état à jeun)	Non évalué ^d	
Distribution		
% de liaison aux protéines plasmatiques humaines	~99	~99
Sources de données sur la liaison aux protéines	<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>
Rapport sang:plasma	0,5	0,7
Métabolisme		
Principales voies de métabolisme	UGT1A1 CYP3A (mineure)	CYP3A
Élimination		
Principale voie d'élimination	Métabolisme	Métabolisme
t _{1/2} (h) ^a	15,0 (19,2 %)	59,2 (45,7)
% de la dose excrétée au total sous forme de ¹⁴ C (médicament inchangé) dans l'urine ^e	31 (< 1)	6,5 (< 1)
% de la dose excrétée au total sous forme de ¹⁴ C (médicament inchangé) dans les fèces ^e	64 (53)	85 (25)

^a Moyenne arithmétique (CV en %) après l'administration d'une dose unique avec un repas à teneur modérée en matières grasses (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**, Études comparatives de biodisponibilité). Repas à teneur modérée en matières grasses [~625 kcal : 125 kcal de protéines (20 %), 300 kcal de glucides (48 %) et 200 kcal de matières grasses (32 %)]. ASCT – ASC₀₋₁₂₀ pour le dolutégravir et ASC₀₋₂₆₄ pour la rilpivirine.

^b Médiane après l'administration d'une dose unique avec un repas à teneur modérée en matières grasses (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**, Études comparatives de biodisponibilité).

^c Rapport des moyennes géométriques (avec nourriture/à jeun) (intervalle en confiance à 90 %). Repas à teneur modérée en matières grasses = ~625 kcal, 32 % de matières grasses.

^d L'effet d'un repas riche en matières grasses et en calories sur l'absorption du dolutégravir et de la rilpivirine administrés en comprimé d'association à dose fixe n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude bien conçue.

^e Posologie dans les études sur le bilan massique : administration d'une dose unique de [¹⁴C] dolutégravir ou de [¹⁴C] rilpivirine.

Le comprimé JULUCA pris avec un repas à teneur modérée en matières grasses [environ 625 kcal, 32 % de matières grasses] est bioéquivalent aux comprimés de dolutégravir à 50 mg et de rilpivirine à 25 mg administrés ensemble avec un repas (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**, [Études comparatives de biodisponibilité](#)).

Absorption : Après administration orale de JULUCA avec un repas à teneur modérée en matières grasses, le dolutégravir est absorbé en un T_{max} médian de 3 heures et la rilpivirine,

dans un T_{\max} médian de 4 heures (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**, [Études comparatives de biodisponibilité](#)).

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

Effet des aliments sur l'absorption orale

Il convient de prendre JULUCA avec un repas. Lorsque JULUCA était pris avec un repas, l'absorption du dolutégravir et de la rilpivirine était accrue. Les repas à teneur modérée en matières grasses ont augmenté l'ASC_(0-∞) du dolutégravir d'environ 87 % et sa C_{max} d'environ 75 %. Après un repas à teneur modérée en matières grasses, l'ASC_(0-∞) de la rilpivirine a été augmentée de 57 % et sa C_{max}, de 89 %, comparativement à l'état à jeun.

Administré en dose unique sous la forme de comprimés TIVICAY - la consommation d'aliments augmente le degré d'absorption du dolutégravir et ralentit sa vitesse d'absorption. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du contenu du repas : les repas à teneurs faible, modérée et élevée en matières grasses ont augmenté l'ASC_(0-∞) du dolutégravir de 33 %, de 41 % et de 66 %, et sa C_{max} de 46 %, de 52 % et de 67 %, et a prolongé le T_{\max} , qui était de 2 heures à l'état à jeun, jusqu'à 3, 4 et 5 heures, respectivement. Ces augmentations ne sont pas significatives sur le plan clinique.

Administrée en dose unique sous la forme de comprimés EDURANT- l'exposition à la rilpivirine était inférieure d'environ 40 % lorsqu'elle était prise à jeun comparativement à une prise avec un repas à teneur calorique standard (533 kcal) ou un repas riche en matières grasses et en calories (928 kcal). Lorsque la rilpivirine n'était administrée qu'avec une boisson nutritive riche en protéines, l'exposition était de 50 % moins élevée que lorsqu'elle était prise avec un repas. Par conséquent, pour une exposition optimale, EDURANT doit être pris avec un repas (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'effet d'un repas riche en matières grasses et en calories sur l'absorption du dolutégravir et de la rilpivirine administrés en comprimé d'association à dose fixe n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude bien conçue.

Distribution : Le dolutégravir se lie dans une proportion élevée ($\geq 98,9$ %) aux protéines plasmatiques humaines, d'après les données *in vivo*, et sa liaison est indépendante de sa concentration plasmatique. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution (Vd/F) suivant l'administration par voie orale de 50 mg 1 fois par jour du médicament a été estimé à 17,4 L. La rilpivirine est fortement liée (dans une proportion d'environ 99,7 %) aux protéines plasmatiques *in vitro*, principalement à l'albumine.

Liquide céphalorachidien (LCR)

Chez 12 sujets n'ayant jamais été traités qui ont reçu le dolutégravir et l'association abacavir-lamivudine, la concentration médiane du dolutégravir dans le LCR s'est établie à 18 ng/mL (de 4 à 23 ng/mL) de 2 à 6 heures après l'administration de la dose, après 2 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été établie.

Métabolisme : Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 et, dans une faible mesure, de la CYP3A (9,7 % de la dose totale administrée dans le cadre d'une étude du bilan massique chez l'humain). Le dolutégravir est le composé prédominant en circulation dans le plasma; l'élimination rénale du médicament sous forme inchangée est faible (< 1 % de la dose).

Les expériences *in vitro* indiquent que la rilpivirine subit essentiellement un métabolisme oxydatif dépendant du système enzymatique 3A du cytochrome P450 (CYP3A).

Élimination : La demi-vie terminale du dolutégravir est d'environ 14 heures. Une fraction de 53 % de la dose orale totale est excrétée sous forme inchangée dans les fèces. On ignore si cette fraction éliminée, en tout ou en partie, est due à la non-absorption du médicament ou à l'excrétion biliaire du glucuroconjugué qui peut être davantage dégradé pour former le composé d'origine dans la lumière intestinale.

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après l'administration orale d'une dose unique de rilpivirine marquée au carbone 14 ($[^{14}\text{C}]$ -rilpivirine), une fraction moyenne de 85 % et de 6,1 % du marqueur radioactif était récupérée dans les fèces et l'urine, respectivement. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée correspondait à une fraction moyenne de 25 % de la dose administrée. Seules des traces de rilpivirine inchangée (< 1 % de la dose totale) ont été détectées dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : JULUCA n'a pas été étudié chez l'enfant.

Personnes âgées : Une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données provenant d'adultes infectés par le VIH-1 a révélé que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine. Les données pharmacocinétiques dont on dispose pour les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Sexe : Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que le sexe n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine.

Grossesse et allaitement :

Grossesse et période postpartum

Après la prise de 25 mg de rilpivirine une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, l'exposition à la rilpivirine totale a été inférieure pendant la grossesse (similaire dans les 2^e et 3^e trimestres) comparativement à la période postpartum. Pour ce qui est de la rilpivirine libre (active), la diminution des paramètres pharmacocinétiques observée entre la grossesse et la période postpartum a été moins prononcée que celle observée avec la rilpivirine totale. Chez les femmes qui ont reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour pendant le 2^e trimestre de grossesse, les valeurs intra-individuelles moyennes de la C_{\max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{\min} pour la rilpivirine totale ont été respectivement de 21 %, 29 % et 35 % inférieures aux valeurs observées dans la période postpartum; au cours du 3^e trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{\max} , de l' ASC_{24h} et de la C_{\min} ont été respectivement de 20 %, 31 % et 42 % inférieures à celles observées dans la période postpartum. Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur l'emploi du dolutégravir pendant la grossesse.

Polymorphisme génétique : Dans le cadre d'une méta-analyse effectuée à partir d'échantillons pharmacogénomiques prélevés lors d'études cliniques chez des sujets en santé, les sujets ayant les génotypes d'UGT1A1 (n = 7) conférant un piètre métabolisme du dolutégravir présentaient une clairance du dolutégravir 32 % plus faible et une ASC 46 % plus élevée comparativement aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal par l'intermédiaire de l'UGT1A1 (n = 41). Les paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine ne

devraient pas être modifiés par les polymorphismes dans les enzymes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments.

Origine ethnique : Les analyses pharmacocinétiques de population du dolutégravir et de la rilpivirine chez les patients infectés par le VIH ont indiqué que la race n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine.

Insuffisance hépatique : Le dolutégravir et la rilpivirine sont principalement métabolisés et éliminés par le foie. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Dans une étude ayant comparé 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à 8 adultes témoins en santé appariés, l'exposition à une dose unique de 50 mg de dolutégravir était similaire entre les deux groupes. Dans le cadre d'une étude ayant comparé 8 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à 8 témoins appariés, ainsi que 8 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à 8 témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine était de 47 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 5 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir ou de la rilpivirine n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale : Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué qu'une insuffisance rénale légère ou modérée n'avait aucun effet pertinent sur le plan clinique sur l'exposition au dolutégravir. L'ASC, la C_{max} et la C_{24} du dolutégravir ont été réduites de 40 %, de 23 % et de 43 %, respectivement, chez les sujets (n = 8) atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) par rapport aux valeurs obtenues chez les témoins appariés en santé. Les données sur l'utilisation du dolutégravir chez les patients ayant besoin d'une dialyse sont limitées. Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué qu'une insuffisance rénale légère n'avait aucun effet pertinent sur le plan clinique sur l'exposition à la rilpivirine. Il existe peu ou pas de données sur la pharmacocinétique de la rilpivirine chez les patients qui sont atteints d'insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale ou qui ont besoin d'une dialyse.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C : Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'une infection concomitante par le virus de l'hépatite C n'avait aucun effet pertinent sur le plan clinique sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine. Les patients ayant une infection par le virus de l'hépatite B ont été exclus des études réalisées sur JULUCA.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés JULUCA à une température maximale de 30 °C et dans leur emballage original pour les protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas enlever le sachet dessiccateur au gel de silice.

Les professionnels de la santé doivent recommander à leurs patients de rapporter tous les médicaments inutilisés à la pharmacie pour qu'ils soient mis au rebut de façon appropriée.

11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'existe aucune exigence particulière pour l'utilisation ou la manipulation de ce médicament.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dolutégravir

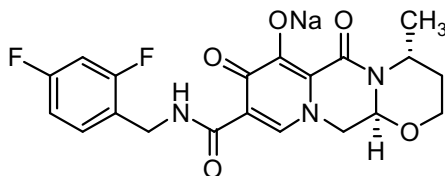
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : dolutégravir sodique

Nom chimique : sodium (4*R*,12*aS*)-9- {[(2,4-difluorophényle)méthyle]carbamoyl} -4-méthyle -6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hétéro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazine -7-olate

Formule moléculaire
et masse moléculaire : C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅
441,36 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le dolutégravir sodique est une poudre blanche à jaune pâle légèrement soluble dans l'eau.

Rilpivirine

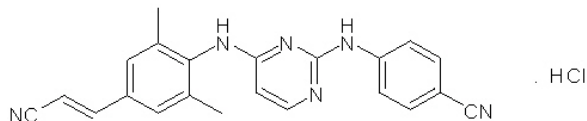
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de rilpivirine

Nom chimique : monochlorhydrate de 4-[[4-[[4-[(*E*)-2-cyanoéthényl]-2,6-diméthylphényl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile

Formule moléculaire
et masse moléculaire : C₂₂ H₁₈ N₆ . HCl
402,88 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : Le chlorhydrate de rilpivirine est une poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité : Le chlorhydrate de rilpivirine est pratiquement insoluble dans l'eau dans une large gamme de pH.

13 ÉTUDES CLINIQUES

13.1 Données démographiques et méthodologie

L'évaluation de l'efficacité de JULUCA s'appuie sur les données de deux essais ouverts, contrôlés et à répartition aléatoire (SWORD-1 [201 636] et SWORD-2 [201 637]), menés auprès de patients présentant une suppression virologique et passant de leur traitement antirétroviral alors en cours à l'association dolutégravir et rilpivirine.

SWORD-1 et SWORD-2 sont des études multicentriques de phase III identiques de non-infériorité d'une durée de 148 semaines, avec répartition aléatoire et groupes parallèles. Au total, 1 024 patients adultes infectés par le VIH-1 qui recevaient un traitement antirétroviral suppressif stable (comprenant 2 INTI associés soit à un ITBI, soit à un INNTI soit à un IP) ont été répartis aléatoirement pour recevoir les traitements évalués dans le cadre de ces études. Ainsi, les patients étaient répartis au hasard dans un rapport 1:1 pour poursuivre leur traitement antirétroviral alors en cours ou pour passer à une bithérapie, soit l'association dolutégravir et rilpivirine, une fois par jour. À la 52^e semaine de l'étude, les patients qui avaient été assignés initialement au groupe poursuivant son traitement antirétroviral et qui présentaient toujours une suppression virologique sont passés à l'association dolutégravir et rilpivirine. Le suivi des patients devait se poursuivre jusqu'à la 148^e semaine. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité des études SWORD était la proportion de patients présentant une suppression virologique définie par un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL à la 48^e semaine (algorithme Snapshot pour la population en intention de traiter exposée [ITT-E]).

Dans l'analyse des données groupées, 54 %, 26 % et 20 % des patients recevaient au départ un INNTI, un IP ou un ITBI, respectivement, comme agent de base avant la répartition aléatoire. Les caractéristiques démographiques initiales et les classes d'agents de base étaient répartis de manière similaire entre les groupes de traitement (voir le Tableau 10).

Tableau 10 Résumé des caractéristiques initiales pour les études SWORD-1 (201636), SWORD-2 (201637) et les données groupées (population ITT-E)

	SWORD-1		SWORD-2		DONNÉES GROUPEES	
	DTG + RPV	Traitement antirétroviral en cours	DTG + RPV	Traitement antirétroviral en cours	DTG + RPV	Traitement antirétroviral en cours
	N = 252 (%)	N = 256 (%)	N = 261 (%)	N = 255 (%)	N = 513 (%)	N = 511 (%)
Taux d'ARN du VIH-1 initial (c/mL)						
< 50 c/mL	247 (98)	253 (99)	259 (99)	251 (98)	506 (99)	504 (99)
≥ 50 c/mL	5 (2)	3 (1)	2 (1)	4 (2)	7 (1)	7 (1)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (log₁₀ cellules/mm³)						
Médiane	2 786	2 805	2 785	2 798	2 786	2 805
Min., max.	1,57, 3,18	1,98, 3,18	2,06, 3,25	2,03, 3,22	1,57, 3,25	1,98, 3,22
Âge (ans) médian (tranche d'âge)	43,0 (23-78)	43,0 (22-76)	43,0 (21-79)	43,0 (22-69)	43,0 (21-79)	43,0 (22-76)
Sexe						
Femmes	58 (23)	51 (20)	62 (24)	57 (22)	120 (23)	108 (21)
Hommes	194 (77)	205 (80)	199 (76)	198 (78)	393 (77)	403 (79)
Race, n (%)						
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	3 (1)	6 (2)	11 (4)	8 (3)	14 (3)	14 (3)
Asiatique	25 (10)	34 (13)	13 (5)	16 (6)	38 (7)	50 (1)
Noire/afro-américaine	24 (10)	27 (11)	13 (5)	20 (8)	37 (7)	47 (9)
Blanche	198 (79)	188 (73)	223 (85)	210 (82)	421 (82)	398 (78)
Résultats du test de dépistage de l'hépatite B et C						
Hépatite C seulement	15 (6)	19 (7)	13 (5)	21 (8)	28 (5)	40 (8)
Catégorie selon la classification des CDC						
A :	203 (81)	198 (77)	197 (75)	187 (73)	400 (78)	385 (75)
B :	20 (8)	35 (14)	35 (13)	33 (13)	55 (11)	68 (13)
C :	29 (12 %)	23 (9 %)	29 (11 %)	34 (13 %)	58 (11 %)	57 (11 %)

13.2 Résultats des études

La principale analyse des données groupées a montré que l'association dolutégravir et rilpivirine est non inférieure au traitement antirétroviral en cours, 95 % des patients des deux groupes de traitement ayant atteint un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL à la

48^e semaine selon l'algorithme Snapshot, le principal paramètre d'évaluation [population ITT-E (voir le Tableau 11)].

Le principal paramètre d'évaluation et d'autres résultats (incluant les résultats obtenus selon les covariables initiales clés) pour les données groupées des études SWORD-1 et SWORD-2 sont présentés au Tableau 11.

Tableau 11 Résultats virologiques observés à la 48^e semaine des études avec répartition aléatoire (algorithme Snapshot, population ITT-E)

	Données groupées des études SWORD-1 et SWORD-2	
	Dolutégravir et rilpivirine (N = 513) n (%)	Traitement antirétroviral en cours (N = 511) n (%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	(486/513) 95 %	(485/511) 95 %
Différence entre les traitements*	-0,2 % (IC à 95 % : de -3,0 % à 2,5 %)	
Non-réponse virologique[†]	3 (< 1 %)	6 (1 %)
Raisons		
Données durant la fenêtre de l'analyse non < 50 copies/mL	0	2 (< 1 %)
Abandon pour manque d'efficacité	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Abandon pour d'autres motifs avec une charge virale non < 50 copies/mL	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Changement de traitement antirétroviral	0	1 (< 1 %)
Absence de données virologiques pour la fenêtre temporelle de 48 semaines	24 (5 %)	20 (4 %)
Raisons		
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour d'autres raisons**	7 (1 %)	16 (3 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	0	1 (< 1 %)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL en fonction des covariables initiales		
	n / N (%)	n / N (%)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³)		
< 350	51/58 (88 %)	46/52 (88 %)
≥ 350	435/455 (96 %)	439/459 (96 %)
Classes d'agents de base au début de l'étude		
ITBI	99/105 (94 %)	92/97 (95 %)
INNTI	263/275 (96 %)	265/278 (95 %)
IP	124/133 (93 %)	128/136 (94 %)

Sexe		
Hommes	375/393 (95 %)	387/403 (96 %)
Femmes	111/120 (93 %)	98/108 (91 %)
Race		
Blanche	395/421 (94 %)	380/400 (95 %)
Afro-américaine/descendance africaine/autre	91/92 (99 %)	105/111 (95 %)
Âge (ans)		
< 50	350/366 (96 %)	348/369 (94 %)
≥ 50	136/147 (93 %)	137/142 (96 %)
<p>* Différence entre les traitements [(dolutégravir et rilpivirine)–traitement antirétroviral en cours] ajustée en fonction des facteurs de stratification initiaux et évaluée en utilisant une marge de non-infériorité de -8 % (population en intention de traiter exposée).</p> <p>† La non-infériorité de l'association DTG et RPV par rapport au traitement antirétroviral en cours dans la proportion de patients classés comme n'ayant pas de réponse virologique a été démontrée en utilisant une marge de non-infériorité de 4 %. Différence ajustée (IC à 95 %) -0,6 (de -1,7 à 0,6).</p> <p>** Les autres raisons peuvent comprendre : retrait du consentement, perte de vue pendant le suivi, déménagement, écart par rapport au protocole.</p>		

Tous les résultats des sous-groupes (nombre de lymphocytes CD4+, âge, sexe, race et classe d'agents de base initiale) étaient conformes à ceux de l'analyse principale.

13.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude ouverte comportant 2 périodes avec répartition aléatoire et permutation, portant sur l'administration de doses uniques, a été menée pour déterminer la bioéquivalence de 1 comprimé JULUCA (association de dolutégravir à 50 mg et de rilpivirine à 25 mg) à dose fixe et celle de 1 comprimé TIVICAY (dolutégravir à 50 mg) pris en concomitance avec 1 comprimé EDURANT (rilpivirine à 25 mg) avec un repas à teneur modérée en matières grasses ([~625 kcal : 125 kcal de protéines (20 %), 300 kcal de glucides (48 %) et 200 kcal de matières grasses (32 %)]). L'étude était menée auprès d'hommes et de femmes adultes en santé (n = 118).

Les comprimés TIVICAY (dolutégravir à 50 mg) et EDURANT (rilpivirine à 25 mg) administrés comme médicaments de référence dans cette étude sont comparables aux produits commercialisés.

Le comprimé d'association JULUCA à dose fixe (dolutégravir à 50 mg et rilpivirine à 25 mg) s'est révélé bioéquivalent aux comprimés individuels TIVICAY (dolutégravir à 50 mg) et EDURANT (rilpivirine à 25 mg) administrés en concomitance après un repas à teneur modérée en matières grasses. Les résultats de 113 sujets sont présentés ci-dessous).

Tableau 12 Résumé des données comparatives de biodisponibilité pour le dolutégravir

Dolutégravir (1 x 50 mg) REPAS À TENEUR MODÉRÉE EN MATIÈRES GRASSES D'après des données mesurées				
Moyenne géométrique⁵ Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	63 583,4 65 510,8 (24)	61 265,4 63 225,3 (26)	103,8	(de 101,1 à 106,6)
ASC _I (ng.h/mL)	64 967,8 66 881,9 (24)	62 654,9 64 606,8 (25)	103,7	(de 101,0 à 106,4)
C _{MAX} (ng/mL)	3646,0 3703,3 (17)	3473,9 3534,4 (19)	105,0	(de 102,2 à 107,8)
T _{MAX} ³ (h)	3,0 (0,5, 6,0)	3,0 (0,5, 8,0)		
T _½ ⁴ (h)	14,8 (21)	15,1 (21)		

1. JULUCA (dolutégravir à 50 mg et rilpivirine à 25 mg) en comprimés d'association à dose fixe
2. TIVICAY (50 mg de dolutégravir) et EDURANT (rilpivirine à 25 mg) en comprimés administrés en concomitance
3. Valeur exprimée sous forme de médiane (plage)
4. Valeur exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.
5. Moyenne géométrique corrigée

Tableau 13 Résumé des données comparatives de biodisponibilité pour la rilpivirine

<p style="text-align: center;">Rilpivirine (1 x 25 mg) REPAS À TENEUR MODÉRÉE EN MATIÈRES GRASSES D'après des données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne géométrique⁷ Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	2016,6 2125,7 (31)	1834,8 1948,9 (35)	109,9	(de 103,7 à 116,5)
ASC ₁ (ng.h/mL)	3248,0 ⁵	2,932,5 ⁵	110,8	(de 104,5 à 117,4)
	3254,4 ⁶ 3521,1 (40)	2936,0 ⁶ 3183,8 (41)	110,8	(de 104,6 à 117,5)
C _{MAX} (ng/mL)	93,3 100,1 (34)	83,0 88,4 (34)	112,4	(de 104,7 à 120,7)
T _{MAX} ³ (h)	4,0 (1,0, 9,0)	4,0 (1,5, 9,0)		
T _{1/2} ⁴ (h)	55,8 (39)	56,9 (44)		

1. JULUCA (dolutégravir à 50 mg et rilpivirine à 25 mg) en comprimés d'association à dose fixe
2. TIVICAY (dolutégravir à 50 mg) et EDURANT (rilpivirine à 25 mg) en comprimés administrés en concomitance
3. Valeur exprimée sous forme de médiane (plage)
4. Valeur exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement
5. Pour l'ASC₁, 1 sujet a été exclu des deux périodes en raison d'un résultat "non établi" dans le groupe de traitement de référence; dans une analyse de soutien distinct, le traitement de référence ASC(0-∞) de ce sujet a été inclus
6. Moyenne géométrique corrigée

14 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Le dolutégravir a exercé une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage, et sa CE₅₀ moyenne s'est établie entre 0,51 nM et 2,1 nM dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) et les cellules MT-4.

Dans des CMSP infectées par une gamme de 24 isolats cliniques de VIH-1 (du groupe M [variants A, B, C, D, E, F et G] et du groupe O) et 3 isolats cliniques de VIH-2, la moyenne géométrique de la CE₅₀ pour le dolutégravir s'est établie à 0,20 nM (0,02 à 2,14 nM) pour les isolats de VIH-1, tandis qu'elle a été de 0,18 nM (0,09 à 0,61 nM) dans le cas du VIH-2.

La rilpivirine a exercé une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage dans une lignée de lymphocytes T en présence d'une infection aiguë, la CE₅₀ médiane pour le VIH-1/IIIB étant de 0,73 nM (0,27 ng/mL).

La rilpivirine a également exercé une activité antivirale contre un large éventail d'isolats primaires du groupe M du VIH-1 (variants A, B, C, D, F, G et H) avec des valeurs de CE₅₀

médianes allant de 0,07 à 1,01 nM et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE₅₀ allant de 2,88 à 8,45 nM.

Activité antivirale du dolutégravir et de la rilpivirine associés à d'autres agents antiviraux

Les agents suivants n'ont pas exercé d'activité antagoniste contre le dolutégravir lors d'essais *in vitro* sur microplaque : stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir. De plus, la ribavirine, un médicament utilisé contre le VHC, n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

Aucun médicament intrinsèquement actif contre le VIH n'a exercé d'activité antagoniste à l'égard de la rilpivirine (abacavir, amprénavir, atazanavir, darunavir, didanosine, éfavirenz, emtricitabine, enfuvirtide, étravirine, indinavir, lamivudine, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, névirapine, raltégravir, ritonavir, saquinavir, stavudine, ténofovir, tipranavir et zidovudine).

L'association dolutégravir et rilpivirine évaluée dans le cadre d'une étude sur l'association de deux médicaments *in vitro* n'a révélé aucune interaction antagoniste.

Effet du sérum humain et des protéines sériques

D'après les résultats d'essais *in vitro*, la CE₅₀ du dolutégravir varierait par un facteur de 75 en présence de sérum humain pur (résultat fondé sur l'extrapolation) et, dans les cultures de CMSP, la CE₉₀ corrigée pour les protéines sériques (CE₉₀-CP) a été évaluée à 0,064 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de dolutégravir de 50 mg à des patients n'ayant jamais reçu d'ITBI, le creux plasmatique du dolutégravir, de 1,20 µg/mL, était 19 fois plus élevé que la CE₉₀-CP estimée.

Résistance *in vitro*

Isolement à partir de VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes :

Aucune forte résistance virale au dolutégravir n'a été observée après le passage successif de la souche IIB dans des milieux de culture durant 112 jours; la variation maximale de l'expression génétique observée était de l'ordre de 4,1 dans les populations virales résistantes traitées par passage, qui contenaient des substitutions d'acides aminés en positions conservées S153Y et S153F sur le gène de l'intégrase. Les passages successifs de la souche NL432 du VIH-1 de type sauvage en présence de dolutégravir se sont traduits par la sélection des substitutions E92Q (variation de l'expression dans la population virale = 3,1) et G193E (variation de l'expression dans la population virale = 3,2) au bout de 56 jours. Les passages supplémentaires des variants B, C et A/G du virus sauvage en présence du dolutégravir ont entraîné la sélection des substitutions R263K, G118R et S153T.

Les souches résistant à la rilpivirine ont été sélectionnées dans des cultures cellulaires provenant d'abord de souches de VIH-1 de type sauvage d'origines et de variants différents ainsi que de souches de VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés le plus fréquemment observées comprenaient les suivantes : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I. La résistance à la rilpivirine était considérée comme présente lorsque la valeur de l'expression génétique selon la CE₅₀ était supérieure au seuil biologique défini dans l'essai.

Résistance *in vivo*

Dans l'ensemble des données groupées provenant des études SWORD-1 et SWORD-2, 2 sujets de chaque groupe de traitement ont eu un échec virologique confirmé à un certain moment entre le début des études et la 48^e semaine. Les 2 sujets du groupe dolutégravir-rilpivirine présentaient des substitutions de résistance décelables au moment du rebond. Un sujet avait la substitution K101K/E associée à la résistance aux INNTI sans baisse de sensibilité à la rilpivirine (facteur de variation : 1,2) à la 36^e semaine, n'avait aucune substitution associée à la résistance aux ITBI ni de sensibilité réduite au dolutégravir (facteur de variation : moins de 2) et avait un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL à la visite de retrait. L'autre sujet avait la substitution G193E associée à la résistance au dolutégravir au départ (par séquençage exploratoire d'ADN proviral archivé du VIH) et à la 24^e semaine (par séquençage classique) sans baisse de sensibilité au dolutégravir (facteur de variation : 1,02) à la 24^e semaine. On n'a pas observé de substitutions associées à une résistance chez les 2 autres sujets des groupes de comparaison ayant continué de recevoir leur traitement antirétroviral en cours.

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités qui reçoivent le dolutégravir :
Veuillez consulter la monographie de TIVICAY.

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités qui reçoivent la rilpivirine :
Veuillez consulter la monographie d'EDURANT.

Résistance croisée

Virus mutants dirigés contre les ITBI : L'activité du dolutégravir a été déterminée contre une gamme de 60 virus du VIH-1 mutants résistants et dirigés contre les ITBI (28 contenant des substitutions simples et 32 contenant 2 substitutions ou plus). Les substitutions simples associées à une résistance aux ITBI, soit T66K, I151L et S153Y, ont réduit la sensibilité au dolutégravir par un facteur supérieur à 2 (plage : de 2,3 à 3,6 fois par rapport à la référence). La combinaison des substitutions multiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ou K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, et des substitutions au niveau E138/G140/Q148 a réduit la sensibilité au dolutégravir par un facteur supérieur à 2 (plage : de 2,5 à 21 fois par rapport à la référence).

Virus mutants dirigés contre les INNTI : Dans un échantillon de laboratoire composé de 67 souches de VIH-1 recombinantes avec une substitution d'acides aminés aux positions TI associées à la résistance aux INNTI, y compris K103N et Y181C, substitutions les plus fréquentes, la rilpivirine a montré une activité antivirale (valeur de l'expression génétique < seuil biologique) contre 64 de ces souches (96 %). Les substitutions d'acides aminés individuelles associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine ont été les suivantes : K101P, Y181I et Y181V. La substitution K103N n'a pas entraîné à elle seule une sensibilité réduite à la rilpivirine, mais l'association de K103N et de L100I a réduit de sept fois la sensibilité à la rilpivirine.

Compte tenu de l'ensemble des données *in vitro* et *in vivo* dont on dispose, les substitutions d'acides aminés suivantes, lorsqu'elles sont présentes au départ, risquent d'influer sur l'activité antivirale de la rilpivirine : K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I et M230L.

Une résistance croisée à l'éfavirenz, à l'étravirine et/ou à la névirapine est probable après un échec virologique et l'apparition d'une résistance à la rilpivirine.

Isolats cliniques résistants recombinants : L'activité du dolutégravir a été déterminée dans 705 isolats recombinants résistant au raltégravir issus de la pratique clinique; 93,9 % (662/705) des isolats présentaient une valeur d'expression génétique du dolutégravir ≤ 10 et 1,8 % des isolats, une valeur d'expression génétique du DTG > 25 . Les mutants avec les substitutions Y143 et N155 présentaient des valeurs moyennes d'expression génétique de 1,2 et de 1,5, respectivement, tandis que les valeurs moyennes d'expression génétique associées aux substitutions Q148 + 1 mutant et Q148 + ≥ 2 mutants étaient de 4,8 et de 6,0, respectivement.

La rilpivirine a conservé sa sensibilité (valeur d'expression génétique \leq seuil biologique) contre 62 % des 4 786 isolats cliniques recombinants du VIH-1 résistant à l'éfavirenz et/ou à la névirapine.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie et pharmacologie animales

L'effet d'un traitement quotidien prolongé par des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration par voie orale de doses répétées à des rats (durée atteignant 26 semaines) et des singes (durée atteignant 38 semaines). Le principal effet associé au dolutégravir a été l'intolérance ou l'irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe à des doses produisant une exposition générale environ 30 fois et 1,2 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg chez les humains, d'après l'ASC. Étant donné que l'intolérance gastro-intestinale est considérée comme causée par l'administration locale de médicament, les mesures en mg/kg ou en mg/m² sont des déterminants appropriés de la zone de sûreté pour cette toxicité. L'intolérance gastro-intestinale chez le singe est survenue à 30 fois la dose équivalente en mg/kg chez l'humain (en fonction d'un poids de 50 kg) et à 11 fois la dose équivalente en mg/m² chez l'humain pour une dose clinique quotidienne totale de 50 mg.

Des études de toxicologie chez les animaux ont été menées sur la rilpivirine chez des souris, des rats, des lapins, des chiens et des macaques de Buffon. Les organes et les systèmes cibles de la toxicité ont été le cortex surrénal et la biosynthèse des stéroïdes qui lui est associée (souris, rat, chien, macaque de Buffon), les organes reproducteurs (souris femelle, chien mâle et femelle), le foie (souris, rat, chien), la thyroïde et l'hypophyse (rat), le rein (souris, chien), le système hématopoïétique (souris, rat, chien) et le système de coagulation (rat).

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucun pouvoir mutagène ni clastogène n'a été décelé pour le dolutégravir au cours des épreuves *in vitro* menées sur des bactéries et des cellules cultivées de mammifères, de même qu'à l'issue d'un test *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir ne s'est pas révélé carcinogène au cours des études de longue durée réalisées chez la souris et le rat.

Le potentiel carcinogène de la rilpivirine a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat pendant des périodes atteignant 104 semaines. Des doses quotidiennes de 20, de 60 et de 160 mg/kg ont été administrées à des souris, et des doses de 40, de 200, de 500 et de 1 500 mg/kg/jour ont été administrées à des rats. Une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée à la fois chez la souris et le rat. Une augmentation de la fréquence des adénomes et/ou des carcinomes des cellules folliculaires de la glande thyroïde a été observée chez le rat. L'administration de rilpivirine n'a pas causé d'augmentation statistiquement significative de la fréquence d'autres néoplasmes

bénins ou malins chez la souris ou le rat. Les observations hépatocellulaires chez la souris et le rat sont considérées comme propres aux rongeurs et associées à l'induction des enzymes hépatiques. Il n'existe pas de mécanisme similaire chez l'humain; par conséquent, ces tumeurs ne sont pas pertinentes pour les humains. Les observations intéressant les cellules folliculaires sont considérées comme propres au rat et associées à l'augmentation de la clairance de la thyroxine et ne sont donc pas pertinentes pour l'humain. Aux doses les plus faibles testées dans le cadre des études de carcinogénicité, l'exposition générale à la rilpivirine (basée sur l'ASC) a été 21 fois (souris) et 3 fois (rat) celle observée chez l'humain à la dose recommandée (25 mg une fois par jour).

La rilpivirine a donné un résultat négatif dans l'essai *in vitro* de mutation inverse d'Ames, dans l'essai *in vitro* d'aberration chromosomique des lymphocytes humains et dans l'essai de clastogénicité *in vitro* mené sur des cellules de lymphome de souris, les tests étant menés en la présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique. La rilpivirine n'a pas induit de dommages chromosomiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Grossesse

L'administration par voie orale de dolutégravir à des rates gestantes à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour (environ 37,9 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg chez les humains, d'après l'ASC) du 6^e au 17^e jour de gestation n'a pas entraîné d'effets toxiques pour la mère ou le développement, ni de tératogénicité.

L'administration par voie orale de dolutégravir à des lapines gestantes à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour (0,56 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg chez les humains, d'après l'ASC) du 6^e au 18^e jour de gestation n'a pas entraîné d'effets toxiques sur le développement ni de tératogénicité. Chez le lapin, une toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire, absence ou quasi-absence de l'émission de fèces/d'urine, diminution du poids corporel) a été observée à la dose de 1 000 mg/kg (0,56 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg chez les humains, d'après l'ASC). Au cours d'une étude non clinique de distribution portant sur des animaux, on a constaté que le dolutégravir traversait la barrière placentaire.

Les études chez les animaux n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente ni aucun effet sur la fonction reproductrice avec la rilpivirine. On n'a observé aucune tératogénicité due à la rilpivirine chez le rat ou le lapin. L'exposition embryofœtale chez le rat et le lapin aux DSENO (doses sans effet nocif observé) a été respectivement 15 et 70 fois plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Une évaluation du développement prénatal et postnatal chez le rat a révélé que la rilpivirine n'exerçait aucun effet sur le développement de la progéniture pendant la lactation ou après le sevrage lorsque les mères recevaient des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour.

Fertilité

Administré à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, soit la plus forte des doses testées (33 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg chez les humains, d'après l'ASC), le dolutégravir n'a pas eu d'effet nocif sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été associé à la rilpivirine administrée à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour, dose qui s'est révélée toxique chez la

mère. Cette dose correspond à une exposition environ 40 fois supérieure à celle chez l'être humain à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

16 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'EDURANT (comprimés de rilpivirine à 25 mg), numéro de contrôle de la présentation : 185031, Janssen Inc. (10 mai 2016)
2. Monographie de TIVICAY (comprimés de dolutégravir à 10, 25 et 50 mg), numéro de contrôle de la présentation : 192462, ViiV Soins de santé ULC (3 février 2017)

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

JULUCA

Comprimés de dolutégravir à 50 mg et de rilpivirine à 25 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **JULUCA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **JULUCA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on JULUCA?

- JULUCA est utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes.
- JULUCA remplace le traitement anti-VIH que vous recevez actuellement.

Comment JULUCA agit-il?

JULUCA contient deux médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH : le dolutégravir et la rilpivirine.

Ces médicaments agissent ensemble pour maintenir la quantité de virus dans votre corps à un faible niveau. Cela permet de maintenir le nombre de lymphocytes CD4+ dans votre sang. Les cellules CD4+, un type de globules blancs, sont importantes, car elles aident votre organisme à combattre les infections. JULUCA ne guérit pas l'infection par le VIH.

Quels sont les ingrédients de JULUCA?

Ingrédients médicinaux : dolutégravir à 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique), rilpivirine à 25 mg (sous forme de chlorhydrate de rilpivirine)

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, D-mannitol, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, macrogol/PEG, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 20, povidone K29/32 et K30, stéarate de magnésium, stéaryl fumarate de sodium et talc

Sous quelles formes se présente JULUCA?

Comprimés d'association à dose fixe de dolutégravir à 50 mg et de rilpivirine à 25 mg

JULUCA ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique (*hypersensible*) au dolutégravir (TIVICAY ou TRIUMEQ) ou à la rilpivirine (COMPLERA, EDURANT ou ODEFSEY) ou à tout autre ingrédient de JULUCA. Voir « Quels sont les ingrédients de JULUCA? »;
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - le dofétilide (pour traiter des troubles cardiaques);
 - la fampridine (aussi appelée dalfampridine, pour traiter la sclérose en plaques);
 - la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne (appelés aussi anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions);

- la rifampicine ou la rifapentine (pour traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose);
- l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole (des inhibiteurs de la pompe à protons, utilisés pour prévenir et traiter les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou le reflux gastro-œsophagien);
- la dexaméthasone – plus d'une dose (un corticostéroïde utilisé dans une variété d'affections comme l'inflammation et les réactions allergiques);
- des produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression).

Ne prenez pas JULUCA avec l'un ou l'autre de ces médicaments. Parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre JULUCA. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu un problème de santé mentale.
- vous avez déjà eu des troubles du foie, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C.
- vous avez déjà eu une éruption cutanée sévère ou une réaction allergique au dolutégravir (TIVICAY ou TRIUMEQ) ou à la rilpivirine (COMPLERA, EDURANT ou ODEFSEY).
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si JULUCA peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.
 - Il existe un registre pour les femmes qui prennent des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Demandez à votre professionnel de la santé comment procéder pour vous inscrire à ce registre.
- il y a une possibilité que vous deveniez enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant la prise de JULUCA pour éviter une grossesse.
- La prise de JULUCA au moment de la conception ou pendant les 12 premières semaines de grossesse peut augmenter le risque d'apparition d'une anomalie du tube neural, un type de malformation congénitale comme le spina bifida (malformation de la moelle épinière).
- vous allaitez ou prévoyez allaiter à cause du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé. On ignore si les ingrédients de JULUCA peuvent passer dans le lait maternel humain et avoir des effets néfastes sur votre nourrisson. Si vous prenez JULUCA, n'allaites pas.

Autres mises en garde :

JULUCA ne vous empêchera pas de transmettre le VIH à d'autres personnes, bien que le risque soit réduit si vous prenez votre médicament anti-VIH comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Vous devez prendre des mesures pour éviter la transmission en :

- utilisant des condoms si vous avez des rapports sexuels oraux ou avec pénétration;
- ne réutilisant pas ou ne partageant pas d'aiguilles, de seringues ou d'autre matériel d'injection.

Des troubles hépatiques (du foie) graves, y compris une atteinte et une insuffisance hépatiques, ont été observés chez des personnes prenant des médicaments contenant du dolutégravir (voir **Effets secondaires graves et mesure à prendre**). Dans certains cas, l'atteinte hépatique a mené à une greffe du foie. Pendant votre traitement par JULUCA, votre médecin vous suivra de près pour déceler tout signe de troubles du foie.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec JULUCA :

- la metformine, utilisée pour traiter le diabète;
- des antiacides pour traiter une indigestion et des brûlures d'estomac, ou des laxatifs, ou encore d'autres produits qui contiennent de l'aluminium et/ou du carbonate de calcium, du magnésium ou des médicaments tamponnés;
 - La prise d'antiacides peut empêcher l'absorption de JULUCA par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament.
 - JULUCA doit être pris au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'un antiacide.
- des suppléments de calcium et de fer (non antiacides);
 - La prise de ces suppléments peut empêcher l'absorption de JULUCA par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament.
 - Les suppléments contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps que JULUCA avec un repas.
 - Autrement, JULUCA doit être pris au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise de ces suppléments.
- la famotidine, la cimétidine, la nizatidine et la ranitidine (antagonistes des récepteurs H₂) pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac;
 - Les antagonistes des récepteurs H₂ peuvent empêcher l'absorption de JULUCA par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament.
 - JULUCA doit être pris au moins 4 heures avant ou 12 heures après la prise d'un antagoniste des récepteurs H₂.
- la rifabutine pour traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose;
 - Si vous prenez de la rifabutine, le médecin devra également vous administrer une dose d'Edurant (rilpivirine).
 - Votre professionnel de la santé vous donnera des conseils sur la façon de prendre la rifabutine avec JULUCA.
- la clarithromycine, l'érythromycine, des antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes;
- la méthadone, un médicament utilisé pour traiter le sevrage et la dépendance aux narcotiques;
- l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI]) pour traiter l'infection par le VIH;
- tout autre médicament pour traiter l'infection par le VIH.

Si vous prenez l'un de ces médicaments, parlez-en à votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils supplémentaires.

Comment prendre JULUCA :

Prenez toujours JULUCA chaque jour avec un repas en suivant exactement les directives de votre médecin. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre professionnel de la santé.

- Il est important de prendre JULUCA avec un repas afin que votre corps reçoive la bonne quantité de médicament. Une boisson protéinée (ou une boisson substitut de repas) ne constitue pas à elle seule un repas.

Dose habituelle :

La dose habituelle de JULUCA est de un comprimé (dolutégravir à 50 mg et rilpivirine à 25 mg) pris une fois par jour avec un repas.

Prenez JULUCA aussi longtemps que le médecin le recommande. N'arrêtez pas le traitement à moins d'indication contraire de votre médecin.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de JULUCA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de JULUCA, prenez-la avec un repas dès que vous constatez votre oubli. Toutefois, s'il reste 12 heures ou moins avant la prise de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée, mais prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Puis, poursuivez le traitement comme avant. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à JULUCA?

Lorsque vous prenez JULUCA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de JULUCA sont les suivants :

- Maux de tête
- Diarrhée

D'autres effets secondaires pourraient se manifester, par exemple : diminution de l'appétit, gaz intestinaux (flatulence), douleur/gêne à l'estomac, maux de cœur (nausées), vomissements, rêves anormaux, difficulté à s'endormir ou à rester endormi, gain de poids, étourdissements et/ou démangeaisons.

Prévenez votre médecin si vous avez des effets secondaires qui vous incommode ou qui ne disparaissent pas. Pour en savoir davantage, consultez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Éruptions cutanées et réactions allergiques (hypersensibilité) sévères : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée, fièvre, manque d'énergie (fatigue), enflure de la bouche ou du visage provoquant de la difficulté à respirer, cloques ou ulcères dans la bouche, douleurs musculaires ou articulaires 			✓
Dépression ou sautes d'humeur : <ul style="list-style-type: none"> • sentiments de profonde tristesse • sentiments de dévalorisation • idées visant à vous faire du mal (suicide) • tentatives de vous faire du mal (comportement) • anxiété : sensation d'inquiétude, de nervosité ou de malaise 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
Problèmes hépatiques et résultats des analyses sanguines : <ul style="list-style-type: none"> • inflammation (hépatite) • hausse de la bilirubine (substance produite par le foie) • augmentation des taux d'enzymes musculaires (CPK) • hausse du résultat d'un test relatif au fonctionnement des reins (créatinine) 		✓ ✓ ✓ ✓	
RARE			

Insuffisance hépatique : <ul style="list-style-type: none"> • résultats extrêmement élevés des tests sanguins relatifs au foie • jaunissement de la peau et du blanc des yeux • urine foncée ou ayant la couleur du thé • selles de couleur pâle • nausées/vomissements • perte d'appétit • douleur, mal ou sensibilité du côté droit, sous les côtes 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
--	--	---------------------------------	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez JULUCA à une température maximale de 30 °C.
- Conservez les comprimés JULUCA dans le flacon original. Gardez le flacon bien fermé et à l'abri de l'humidité.
- Le flacon de JULUCA contient un sachet dessiccateur au gel de silice pour aider à garder votre médicament au sec et à le protéger de l'humidité. N'enlevez pas le dessiccateur du flacon.

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

Mise au rebut de façon appropriée :

Ne jetez aucun médicament dans l'évier, les déchets domestiques ou les toilettes. Remettez tous les médicaments inutilisés à votre pharmacien qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon. Vous contribuerez ainsi à préserver l'environnement.

Pour en savoir plus sur JULUCA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ainsi que sur le site Web du fabricant au : www.viivhealthcare.ca. Vous pouvez aussi l'obtenir en composant le 1-877-393-8448.

Le présent feuillet a été rédigé par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 5 février 2020

©2020 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.