

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Juluca 50 mg/25 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravire rilpivirina cloridrato equivalente a 25 mg di rilpivirina.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 52 mg di lattosio(come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese di colore rosa, ovali, biconvesse di circa 14 x 7 mm, con inciso 'SV J3T' su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Juluca è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Juluca deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

La dose raccomandata di Juluca è di una compressa una volta al giorno. Juluca deve essere assunto con un pasto (vedere paragrafo 5.2).

Sono disponibili preparazioni separate di dolutegravir o rilpivirina nei casi in cui sia richiesta la sospensione o l'aggiustamento della dose di uno dei principi attivi (vedere paragrafo 4.5). In questi casi, il medico deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

#### *Dosi dimenticate*

Se il paziente dimentica una dose di Juluca, il paziente deve prendere Juluca con un pasto appena possibile, solo se mancano più di 12 ore all'assunzione della dose successiva prevista. Se l'assunzione della dose successiva è prevista entro le 12 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata ma semplicemente assumere la dose usuale al momento stabilito.

Se un paziente vomita entro 4 ore dall'assunzione di Juluca, deve essere assunta un'altra compressa di Juluca con un pasto. Se un paziente vomita dopo più di 4 ore dall'assunzione di Juluca, il paziente non ha bisogno di prendere un'altra dose di Juluca fino alla prossima dose normalmente programmata.

#### *Anziani*

I dati disponibili sull'impiego di Juluca nei pazienti di 65 anni di età ed oltre sono limitati. Non vi sono prove che i pazienti anziani richiedano una dose differente rispetto ai pazienti adulti più giovani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione renale grave o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di Juluca con un potente inibitore del CYP3A deve essere impiegata solo se il beneficio supera il rischio. Non sono disponibili dati nei soggetti sottoposti a dialisi sebbene non siano attese differenze nella farmacocinetica in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh grado A o B) non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Juluca deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh grado C); pertanto Juluca non è raccomandato in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Juluca non sono state ancora stabilite nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

#### *Gravidanza*

La sicurezza e l'efficacia di Juluca in gravidanza non sono state ancora stabilite. Sono disponibili dati limitati riguardo l'impiego di dolutegravir durante la gravidanza. Sono state osservate esposizioni più basse di dolutegravir e rilpivirina durante la gravidanza. Non può essere fornita alcuna raccomandazione sull'aggiustamento della dose per Juluca. Pertanto, l'uso di Juluca durante la gravidanza non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

### Modo di somministrazione

#### Uso orale

Juluca deve essere assunto per via orale, una volta al giorno **con un pasto** (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda che la compressa rivestita con film sia ingerita intera con acqua e non sia masticata o frantumata.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con i seguenti medicinali:

- fampridina (nota anche come dalfampridina);
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina;
- rifampicina, rifapentina;
- inibitori della pompa protonica, come omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo;
- desametasone sistemico, eccetto come una dose singola di trattamento;
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Trasmissione dell'HIV

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

### Reazioni di ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità con dolutegravir ed erano caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo incluse gravi reazioni epatiche. Juluca deve essere interrotto immediatamente qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni di ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitati a, grave eruzione cutanea o eruzione cutanea accompagnata da aumento degli enzimi epatici, febbre, malessere generale, affaticamento, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, eosinofilia, angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese le aminotransferasi epatiche e la bilirubina. Il ritardo nell'interruzione del trattamento con Juluca dopo la comparsa dell'ipersensibilità può dar luogo ad una reazione allergica pericolosa per la vita.

### Effetti cardiovascolari

A dosi sovra-terapeutiche (75 e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina è stata associata al prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Rilpivirina, alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno, non è associata a un effetto clinicamente rilevante sul QTc. Juluca deve essere usato con cautela quando somministrato insieme a medicinali con un rischio noto di torsione di punta (*Torsade de Pointes*).

### Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere avvisati che Juluca non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte dei medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, di bifosfonati, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy* -CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

### Pazienti con epatite B o C

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B. I medici devono fare riferimento alle linee guida attuali per la gestione dell'infezione da HIV nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite C. Una più alta incidenza di aumenti dei valori dei parametri biochimici epatici (Grado 1) è stata osservata nei pazienti trattati con dolutegravir e rilpivirina con infezione concomitante da virus dell'epatite C rispetto a quelli senza co-infezione. Si raccomanda il monitoraggio della funzione epatica nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C.

### Interazioni con altri medicinali

Juluca non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'HIV (vedere paragrafo 4.5).

Juluca non deve essere co-somministrato contemporaneamente agli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>. Si raccomanda che questi medicinali vengano somministrati 12 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di Juluca (vedere paragrafo 4.5).

Juluca non deve essere co-somministrato contemporaneamente agli antiacidi. Si raccomanda che questi medicinali vengano somministrati 6 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di Juluca (vedere paragrafo 4.5).

Gli integratori di calcio o ferro o multivitaminici devono essere co-somministrati contemporaneamente a Juluca con un pasto. Se gli integratori di calcio o ferro o multivitaminici non possono essere presi contemporaneamente a Juluca, si raccomanda la somministrazione di questi integratori 6 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di Juluca (vedere paragrafo 4.5).

Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina. Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la co-somministrazione di Juluca e metformina per il mantenimento del controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.5). Metformina è eliminata per via renale e pertanto è importante monitorare la funzionalità renale quando viene co-somministrata con Juluca. Questa associazione può aumentare il rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata (stadio 3a *clearance* della creatinina [CrCl] 45– 59 mL/min) e un approccio prudente è raccomandato. Una riduzione della dose di metformina deve essere fortemente presa in considerazione.

Juluca non deve essere assunto con altri medicinali contenenti dolutegravir o rilpivirina, salvo in caso di somministrazione concomitante con rifabutina (vedere paragrafo 4.5).

### Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di Juluca in gravidanza non sono state ancora stabilite. Sono disponibili dati limitati sull'impiego di dolutegravir durante la gravidanza. Sono state osservate esposizioni più basse di dolutegravir o rilpivirina quando assunti una volta al giorno, in associazione con un regime di *background* durante la gravidanza. Negli studi di fase 3, un'esposizione di rilpivirina inferiore, simile a quella osservata durante la gravidanza, è stata associata ad un aumentato rischio di fallimento virologico. Non può essere fornita alcuna raccomandazione sull'aggiustamento della dose per Juluca. Pertanto, l'uso di Juluca durante la gravidanza non è raccomandato (vedere paragrafi 4.6, 5.1 e 5.2).

### Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi pertinenti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento adeguato. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

## Eccipienti

Juluca contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da totale deficienza della Lapp lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Juluca è indicato per l'uso come regime completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'HIV. Pertanto, non sono fornite informazioni riguardanti le interazioni farmaco-farmaco con altri medicinali antiretrovirali. Juluca contiene dolutegravir e rilpivirina, pertanto qualsiasi interazione identificata con questi principi attivi può verificarsi con Juluca. Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

#### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di dolutegravir e rilpivirina

Dolutegravir è eliminato principalmente attraverso la via metabolica mediata dall'enzima uridina-difosfato glucuronosil transferasi(UGT)1A1. Dolutegravir è anche un substrato di UGT1A3, UGT1A9, citocromo P450 (CYP)3A4, glicoproteina P (P-gp) e la proteina di resistenza del cancro alla mammella (*breast cancer resistance protein*-BCRP); pertanto i medicinali che inducono questi enzimi possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir e ridurre l'effetto terapeutico di dolutegravir (vedere Tabella 1). La co-somministrazione Juluca e altri medicinali che inibiscono questi enzimi può aumentare la concentrazione plasmatica di dolutegravir (vedere Tabella 1).

L'assorbimento di dolutegravir è ridotto da alcuni medicinali anti acidi (vedere Tabella 1).

Rilpivirina è principalmente metabolizzata dal CYP3A. I medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono quindi influire sulla *clearance* di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione di Juluca con medicinali che inducono il CYP3A può risultare in una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una diminuzione dell'effetto terapeutico di Juluca (vedere Tabella 1). La co-somministrazione di Juluca e medicinali che inibiscono il CYP3A può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (vedere Tabella 1).

La co-somministrazione di Juluca e medicinali che aumentano il pH gastrico può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una potenziale diminuzione dell'effetto terapeutico di Juluca.

#### Effetto di dolutegravir e rilpivirina sulla farmacocinetica di altri medicinali

Sulla base dei dati *in vivo* e/o *in vitro*, non ci si aspetta che dolutegravir abbia effetto sulla farmacocinetica dei medicinali che sono substrati di qualsiasi enzima o trasportatore principale come CYP3A4, CYP2C9 e P-gp (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2).

*In vitro*, dolutegravir ha inibito il trasportatore renale dei cationi organici di tipo 2 (OCT2) e il trasportatore *multidrug and toxin extrusion transporter 1* (MATE1). *In vivo* nei pazienti è stata osservata una diminuzione del 10-14% della *clearance* della creatinina (la frazione secreta dipende dal trasporto di OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali per i quali l'escrezione è dipendente da OCT2 e/o MATE-1 [ad esempio, fampridina (nota anche come dalfampridina), metformina] (vedere Tabella 1 e paragrafi 4.3 e 4.4).

*In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori dell'assorbimento renale, i trasportatori degli anioni organici (OAT)1 e OAT3. Sulla base della mancanza di effetto sulla farmacocinetica *in vivo* del substrato di OAT tenofovir, è improbabile l'inibizione *in vivo* di OAT1. L'inibizione di OAT3 non è stata studiata *in vivo*. Dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali la cui escrezione è dipendente da OAT3.

Rilpivirina 25 mg una volta al giorno è improbabile che abbia un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ai medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP.

Rilpivirina inibisce la P-gp *in vitro* (IC<sub>50</sub> è 9,2 µM). In uno studio clinico, rilpivirina non ha influenzato significativamente la farmacocinetica di digossina. Tuttavia, non si può escludere completamente che rilpivirina possa aumentare l'esposizione ad altri medicinali trasportati dalla P-gp che sono più sensibili all'inibizione della P-gp intestinale ad esempio, dabigatran etexilato.

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore MATE-2K con un IC<sub>50</sub> < 2,7 nM. Attualmente non sono note le implicazioni cliniche di questi risultati.

### Tabella delle interazioni

Le interazioni stabilite e teoriche, selezionate tra dolutegravir, rilpivirina e medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1.

(aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “C<sub>max</sub>”, concentrazione minima osservata come “C<sub>min</sub>”, concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come “C<sub>τ</sub>”).

**Tabella 1: Interazioni farmacologiche**

Medicinali per area terapeutica	Interazione variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<b>Principi attivi antivirali</b>		
Tenofovir disoproxil/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Tenofovir disoproxil/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Tenofovir ↔  Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Tenofovir AUC ↑ 23% C <sub>min</sub> ↑ 24% C <sub>max</sub> ↑ 19%	
Tenofovir alafenamide/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	
Tenofovir alafenamide/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lamivudina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lamivudina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	

Entecavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Entecavir/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	
Daclatasvir/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Daclatasvir/ Rilpivirina	Daclatasvir ↔ Rilpivirina ↔	
Simeprevir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Simeprevir/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 25% C <sub>max</sub> ↔	
	Simeprevir ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↑ 10%	
Sofosbuvir / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sofosbuvir / Rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
	Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↑ 21%	
	Metabolita di sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↔	

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina ↔ AUC ↓ 5% C<sub>min</sub> ↓ 7% C<sub>max</sub> ↓ 3%</p> <p>Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C<sub>min</sub> ↑ 2% C<sub>max</sub> ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% C<sub>max</sub> ↓ 4%</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C<sub>min</sub> ↑ 10% C<sub>max</sub> ↑ 8%</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Velpatasvir ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Ribavirina/ Dolutegravir</p> <p>Ribavirina/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina ↔ (Non studiata)</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

<b>Altri principi attivi</b>		
<i>Antiarritmici</i>		
Digossina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Digossina/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina ↔ Digossina AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Gli induttori metabolici possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir/rilpivirina, con conseguente perdita dell'effetto terapeutico. La co-somministrazione di Juluca con questi induttori metabolici è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	
Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Non studiata. Diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina.	Gli induttori metabolici possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir/rilpivirina, con conseguente perdita dell'effetto terapeutico. La co-somministrazione di Juluca con questi induttori metabolici è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	

<i>Antimicotici azolici</i>		
Chetoconazolo/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Chetoconazolo/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↑ 49% C <sub>min</sub> ↑ 76% C <sub>max</sub> ↑ 30% (inibizione degli enzimi CYP3A)  Chetoconazolo AUC ↓ 24% C <sub>min</sub> ↓ 66% C <sub>max</sub> ↔ (induzione di CYP3A a causa dell'alta dose di rilpivirina nello studio).	
Fluconazolo Itraconazolo Isavuconazolo Posaconazolo Voriconazolo/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Fluconazolo Itraconazolo Isavuconazolo Posaconazolo Voriconazolo/ Rilpivirina	Rilpivirina ↑ Non studiata. Può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (inibizione degli enzimi CYP3A).	
<i>Prodotti erboristici</i>		
Erba di S. Giovanni/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Non studiata. Diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina).	La co-somministrazione può causare diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con Erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Erba di S. Giovanni/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	

<i>Bloccanti del canale del potassio</i>		
Fampridina (nota anche come dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina↑	La co-somministrazione di dolutegravir può potenzialmente provocare crisi epilettiche a causa dell'aumento della concentrazione plasmatica di fampridina mediante l'inibizione del trasportatore OCT2; la co-somministrazione non è stata studiata. La co-somministrazione di fampridina con Juluca è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		
Omeprazolo Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	La co-somministrazione può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con inibitori della pompa protonica è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Omeprazolo/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↓ 40% C <sub>min</sub> ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 40% (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico)	
	Omeprazolo AUC ↓ 14% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↓ 14%	
Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo/ Rilpivirina	Rilpivirina↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).	

<i>Antagonisti del recettore H<sub>2</sub></i>		
Famotidina Cimetidina Nizatidina Ranitidina/ Dolutedegravir	Dolutedegravir ↔ (Non studiata)	L'associazione di Juluca e gli antagonisti del recettore H <sub>2</sub> deve essere usata con particolare cautela. Devono essere utilizzati solo gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> che possono essere dosati una volta al giorno.
Famotidina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup> 40 mg singola dose presa 12 ore prima di rilpivirina	Rilpivirina AUC ↓ 9% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	Gli antagonisti del recettore H <sub>2</sub> devono essere presi ben separati nel tempo dall'assunzione di Juluca (minimo 4 ore dopo o 12 ore prima).
Famotidina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup> 40 mg singola dose presa 2 ore prima di rilpivirina	Rilpivirina AUC ↓ 76% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↓ 85% (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).	
Famotidina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup> 40 mg singola dose presa 4 ore dopo di rilpivirina	Rilpivirina AUC ↑ 13% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).	
<i>Antiacidi ed integratori</i>		
Antiacidi (ad es., idrossido di alluminio magnesio, e/o carbonato di calcio)/ Dolutedegravir <sup>1</sup>	Dolutedegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% C <sub>24</sub> ↓ 74% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).	L'associazione di Juluca e antiacidi deve essere usata con particolare cautela. Antiacidi devono essere presi ben separati nel tempo dall'assunzione di Juluca (minimo 6 ore prima o 4 ore dopo).
Antiacidi (ad es., idrossido di alluminio magnesio, e/o carbonato di calcio)/Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).	

Integratori di calcio/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).	L'associazione di Juluca e integratori deve essere usata con particolare cautela. Integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici devono essere presi contemporaneamente a Juluca con un pasto.  Se integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici non possono essere presi contemporaneamente a Juluca, questi integratori devono essere presi ben separati nel tempo dall'assunzione di Juluca (minimo 6 ore prima o 4 ore dopo).
Integratori di ferro/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).	
Multivitaminici/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).	
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Prednisone/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	
Desametasone/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	La co-somministrazione può causare diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con desametasone sistemico (eccetto come dose singola) è controindicata, vedere paragrafo 4.3. Devono essere considerate alternative terapeutiche, in particolare per un uso a lungo termine.
Desametasone/ Rilpivirina (sistemico, eccetto l'uso come dose singola)	Rilpivirina ↓ Non studiata. Si attendono riduzioni dose dipendente delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	
<i>Antidiabetici</i>		
Metformina/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Metformina ↑ AUC ↑ 79% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑ 66%	Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la co-somministrazione di Juluca e metformina per mantenere il controllo della glicemia. Nei pazienti con compromissione renale moderata si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando co-somministrata con dolutegravir a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata dovuta all'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).
Metformina/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Metformina AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	

<i>Antimicobatterici</i>		
Rifampicina/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A).	La co-somministrazione può causare diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↓ 80% C <sub>min</sub> ↓ 89% C <sub>max</sub> ↓ 69% (induzione degli enzimi CYP3A).	
	Rifampicina AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔  25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Rifabutina/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A).	È probabile che la co-somministrazione causi diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A). Quando Juluca viene co-somministrato con rifabutina, un'ulteriore compressa da 25 mg di rilpivirina al giorno deve essere assunta contemporaneamente a Juluca, per la durata della co-somministrazione di rifabutina (una formulazione separata di rilpivirina è disponibile per questo aggiustamento della dose vedere paragrafo 4.2).
Rifabutina/ Rilpivirina <sup>1</sup> 300 mg una volta al giorno <sup>2</sup>	Rifabutina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
300 mg una volta al giorno (+ 25 mg di rilpivirina una volta al giorno)	Rilpivirina AUC ↓ 42% C <sub>min</sub> ↓ 48% C <sub>max</sub> ↓ 31%	
300 mg una volta al giorno (+ 50 mg di rilpivirina una volta al giorno)	Rilpivirina AUC ↑ 16%* C <sub>min</sub> ↔* C <sub>max</sub> ↑ 43%*  * rispetto a 25 mg di rilpivirina da sola una volta al giorno (induzione degli enzimi CYP3A)	

Rifapentina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Non studiata)	La co-somministrazione può causare diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca (induzione degli enzimi CYP3A). La co-somministrazione di Juluca con rifapentina è controindicata (vedere paragrafo4.3).
Rifapentina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.	
<i>Antimalarici</i>		
Artemetere/ Lumefantrina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	L'associazione di Juluca e artemetere/lumefantrina deve essere usata con cautela.
Artemetere/ Lumefantrina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Si prevede riduzione dell'esposizione a rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A)	
Atovaquone/ Proguanile/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Atovaquone/ Proguanile/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata).	
<i>Antibiotici macrolidi</i>		
Claritromicina Eritromicina / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Se possibile, devono essere considerate alternative terapeutiche come azitromicina.
Claritromicina Eritromicina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↑ Non studiata. Si prevede aumento dell'esposizione a rilpivirina (inibizione degli enzimi CYP3A)	

<i>Contraccettivi orali</i>		
<p>Etinil estradiolo (EE)<sup>1</sup> e Norelgestromina(NGMN)<sup>1/</sup> Dolutegravir</p> <p>Etinil estradiolo (EE)<sup>1</sup> e Norelgestromina<sup>1/</sup> Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1%</p> <p>NGMN ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11%</p> <p>Rilpivirina ↔* EE ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↑ 17%</p> <p>Noretindrone ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>*sulla base die controlli storici.</p>	<p>Dolutegravir o rilpivirina non hanno modificato le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo e norelgestromina (dolutegravir) o noretindrone (rilpivirina) in misura clinicamente rilevante. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali quando co-somministrati con Juluca.</p>
<i>Analgesici</i>		
<p>Metadone/ Dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Metadone/ Rilpivirina<sup>1</sup></p>	<p>Dolutegravir ↔ Metadone ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↔ 0% Cτ ↓ 1%</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔* C<sub>min</sub>: ↔* C<sub>max</sub>: ↔*</p> <p>R(-) metadone: AUC: ↓ 16% C<sub>min</sub>: ↓ 22% C<sub>max</sub>: ↓ 14%</p> <p>*sulla base dei controlli storici.</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose, quando si inizia la co-somministrazione di metadone con Juluca. Tuttavia, si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, poiché in alcuni pazienti può essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con metadone.</p>
<p>Paracetamolo/ Dolutegravir</p> <p>Paracetamolo/ Rilpivirina<sup>1,2</sup></p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina AUC ↔ C<sub>min</sub> ↑ 26% C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Paracetamolo AUC ↔ C<sub>min</sub> NA C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

<i>Anticoagulanti</i>		
Dabigatran etexilato/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	L'associazione di Juluca e dabigatran etexilato deve essere utilizzata con cautela.
Dabigatran etexilato/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ Non studiata. Dabigatran etexilato ↑ Non si può escludere un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. (inibizione di P-gp intestinale).	
<i>Inibitori della HMGCO-A reduttasi</i>		
Atorvastatina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Atorvastatina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↓ 9%  Atorvastatina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↓ 15% C <sub>max</sub> ↑ 35%	
<i>Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil / Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sildenafil/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Sildenafil AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	

<sup>1</sup> L'interazione tra dolutegravir e/o rilpivirina e il medicinale è stata valutata in uno studio clinico. Tutte le altre interazioni farmaco-farmaco mostrate sono previste

<sup>2</sup> Questo studio di interazione è stato condotto con una dose superiore alla dose raccomandata per rilpivirina valutando l'effetto massimo sul farmaco co-somministrato

NA = Non applicabile

## Medicinali che prolungano il QT

Esistono informazioni limitate disponibili sul potenziale di un'interazione farmacodinamica fra rilpivirina e medicinali che prolungano l'intervallo QTc nell'ECG. In uno studio condotto in soggetti sani, è stato dimostrato che dosi superiori a quelle terapeutiche di rilpivirina (75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) hanno prolungato l'intervallo QTc nell'ECG (vedere paragrafo 5.1). Juluca deve essere utilizzato con cautela, se co-somministrato con un medicinale noto per provocare un rischio di *torsione di punta*.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere consigliate sul potenziale rischio di difetti del tubo neurale con dolutegravir (un componente di Juluca, vedere di seguito), tenendo anche in considerazione misure contraccettive efficaci.

Se una donna pianifica una gravidanza, i benefici e i rischi di continuare il trattamento con Juluca devono essere discussi con la paziente.

### Gravidanza

Durante la gravidanza sono state osservate esposizioni più basse di dolutegravir e rilpivirina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1, 5.2). L'uso di Juluca durante la gravidanza non è raccomandato.

La sicurezza e l'efficacia di un regime con due farmaci non è stato studiato in gravidanza.

Vi sono dati limitati sull'uso di rilpivirina nelle donne in gravidanza.

L'esperienza umana proveniente da uno studio di sorveglianza sugli esiti alla nascita condotto in Botswana mostra un lieve aumento dei difetti del tubo neurale; 7 casi su 3.591 parti (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) in madri trattate con regimi contenenti dolutegravir al momento del concepimento rispetto a 21 casi su 19.361 parti (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) in donne esposte a regimi non contenenti dolutegravir al momento del concepimento.

L'incidenza dei difetti del tubo neurale nella popolazione generale varia da 0,5-1 caso ogni 1000 nati vivi (0,05-0,1 %). La maggior parte dei difetti del tubo neurale si verifica entro le prime 4 settimane di sviluppo embrionale dopo il concepimento (circa 6 settimane dopo l'ultimo ciclo mestruale).

I dati analizzati dal Registro delle Gravidanze degli Antiretrovirali (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) non indicano un aumento del rischio di gravi difetti alla nascita in oltre 600 donne esposte a dolutegravir durante la gravidanza, ma sono al momento insufficienti per valutare quale sia il rischio di difetti del tubo neurale.

In studi di tossicologia riproduttiva animale con dolutegravir, non sono stati identificati esiti avversi nello sviluppo, compresi i difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato che negli animali dolutegravir attraversa la placenta.

Più di 1000 esiti da esposizione a dolutegravir durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza non mostrano alcuna evidenza di aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale.

Gli studi sugli animali con rilpivirina non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento

Non è noto se dolutegravir o rilpivirina vengano escreti nel latte materno. I dati di tossicologia disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di dolutegravir e rilpivirina nel latte. Nei ratti in allattamento che

avevano ricevuto una singola dose orale di dolutegravir 50 mg/kg al 10°giorno dopo il parto, dolutegravir è stato rilevato nel latte in concentrazioni generalmente più alte di quelle nel sangue. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessuna circostanza al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

### Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di dolutegravir o di rilpivirina sulla fertilità umana femminile o maschile. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto rilevante sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati affaticamento, capogiri e sonnolenza durante il trattamento con i componenti di Juluca. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Juluca devono essere tenuti in considerazione nel valutare la capacità del paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

I dati clinici di sicurezza con Juluca sono limitati. Le reazioni avverse riportate più frequentemente considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione combinata di dolutegravir più rilpivirina in 513 soggetti con infezione da HIV-1 negli studi clinici di Fase III (vedere paragrafo 5.1), sono stati diarrea (2%) e cefalea (2%).

La reazione avversa più grave, possibilmente correlata al trattamento con dolutegravir (dai dati aggregati degli studi clinici dalla Fase IIb alla Fase III) osservata in un singolo paziente, è stata una reazione di ipersensibilità che comprendeva eruzione cutanea ed effetti epatici gravi (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con i componenti di Juluca dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing sono elencate nella Tabella 2 in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

**Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse a Juluca sulla base dello studio e dall'esperienza post marketing con Juluca e i suoi singoli componenti.**

<b>Classificazione per sistemi e organi (<i>System Organ Class</i> SOC)</b>	<b>Categoria di frequenza *</b>	<b>Reazioni avverse al farmaco</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	diminuzione della conta leucocitaria diminuzione dell'emoglobina diminuzione della conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	non comune	ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
	non nota	sindrome da immuno ricostituzione

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	aumento del colesterolo totale (a digiuno) aumento del colesterolo LDL (a digiuno)
	comune	diminuzione dell'appetito aumento dei trigliceridi (a digiuno)
Disturbi psichiatrici	molto comune	insonnia
	common	sogni anormali depressione disturbi del sonno umore depresso ansia
	non comune	idea suicida o tentato suicidio (in particolare nei pazienti con storia clinica pre-esistente di depressione o malattie psichiatriche)
Patologie del sistema nervoso	molto comune	cefalea capogiri
	comune	sonnolenza
Patologie gastrointestinali	molto comune	nausea aumento amilasi pancreatica diarrea
	comune	dolore addominale vomito flatulenza aumento della lipasi disturbo addominale dolore addominale superiore secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	molto comune	aumento delle transaminasi (aumenti di alanina aminotransferasi - ALT e/o aspartato aminotransferasi - AST)
	comune	aumento della bilirubina
	non comune	epatite
	raro	insufficienza epatica acuta**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune	artralgia mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	affaticamento
Esami diagnostici	comune	aumenti di creatina fosfochinasi(CPK)

\*Le frequenze vengono assegnate in base alle frequenze massime osservate negli studi aggregati SWORD o negli studi con i singoli componenti.

\*\*Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing di dolutegravir in associazione con altri ARV. La categoria di frequenza 'raro' è stata stimata sulla base di rapporti post-marketing.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Variazioni nei parametri biochimici di laboratorio*

Dolutegravir o rilpivirina sono stati associati con aumenti della creatinina sierica verificatisi nella prima settimana di trattamento quando somministrati con altri medicinali antiretrovirali. Si sono verificati aumenti della creatinina sierica entro le prime quattro settimane di trattamento con Juluca e sono rimasti stabili per 148 settimane. Un cambiamento medio rispetto al basale di 9,86  $\mu\text{mol/L}$  (SD 10,4  $\mu\text{mol/L}$ ) si è osservato dopo 148 settimane di trattamento. Tali cambiamenti sono correlati all'inibizione del trasporto attivo e non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico dal momento che non riflettono una modifica nella velocità di filtrazione glomerulare.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati identificati sintomi o segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con dolutegravir o rilpivirina, se si escludono quelli indicati come reazioni avverse.

Dove disponibile, deve esserci un'ulteriore gestione come clinicamente indicato o come raccomandato dai centri nazionali anti-veleno. Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di Juluca. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto ad un trattamento di supporto con un appropriato controllo tra cui il monitoraggio dei segni vitali e dell'ECG (intervallo QT), se necessario. Poiché dolutegravir e rilpivirina sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi determini una significativa eliminazione delle sostanze attive.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR21

#### Meccanismo d'azione

Dolutegravir inibisce l'integrasi dell'HIV attraverso il legame con il sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di *strand transfer* dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, NNRTI) diarilpirimidinico dell'HIV-1. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa dell'HIV-1. Rilpivirina non inibisce la DNA polimerasi cellulare umana  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .

## Effetti farmacodinamici

### *Attività antivirale in coltura cellulare*

L'IC<sub>50</sub> per dolutegravir misurata nei vari ceppi di laboratorio utilizzando PBMC è stata 0,5 nM, mentre, quando venivano impiegate cellule MT-4 variava da 0,7 a 2 nM. Si sono osservati simili valori di IC<sub>50</sub> per gli isolati clinici senza alcuna grande differenza tra i sottotipi; nel gruppo di 24 isolati dell'HIV-1 dei *clades* A, B, C, D, E, F, G e il gruppo O il valore medio di IC<sub>50</sub> è stato di 0,2 nM (*range* 0,02-2,14). Il valore medio di IC<sub>50</sub> per 3 isolati dell'HIV-2 è stato di 0,18 nM (*range* 0,09-0,61).

Rilpivirina mostrava un'attività contro ceppi di laboratorio dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) in una linea dei linfociti T con infezione acuta e con valori medi di IC<sub>50</sub> per HIV-1/IIIB di 0,73 nM (0,27 ng/mL). Rilpivirina ha dimostrato di possedere una limitata attività *in vitro* contro il virus dell'HIV-2, con valori di IC<sub>50</sub> compresi fra 2.510 e 10.830 nM.

Rilpivirina ha anche dimostrato di possedere un'attività antivirale contro un ampio campione rappresentativo di isolati primari del gruppo M dell'HIV-1 (sottotipi A, B, C, D, F, G e H), con valori di IC<sub>50</sub> compresi fra 0,07 e 1,01 nM isolati primari del gruppo O con valori di EC<sub>50</sub> compresi fra 2,88 e 8,45 nM.

### *Effetti sul siero umano e le proteine sieriche*

Nel siero umano al 100%, per dolutegravir la media dello spostamento delle proteine è stata di 75 volte con un conseguente valore di IC<sub>90</sub> proteica aggiustata di 0,064 ug/mL.

Una riduzione dell'attività antivirale di rilpivirina è stata osservata in presenza di 1 mg/mL di alfa-1 glicoproteina acida, di 45 mg/mL di albumina sierica umana e siero umano al 50% come dimostrato dai tassi mediani IC<sub>50</sub> di 1,8, 39,2 e 18,5, rispettivamente.

## Resistenza

### *Resistenza in vitro*

Il passaggio seriale è usato per studiare l'evoluzione della resistenza *in vitro*. Per dolutegravir, utilizzando il ceppo di laboratorio HIV-1IIIB, durante il passaggio per oltre 112 giorni, le mutazioni selezionate sono comparse lentamente con sostituzioni nella posizione S153Y ed F; tali mutazioni non sono state selezionate nei pazienti trattati con dolutegravir negli studi clinici. Utilizzando il ceppo NL432, sono state selezionate le mutazioni dell'integrasi E92Q (*Fold Change* [FC] 3) e G193E (FC 3). Queste mutazioni sono state selezionate nei pazienti con resistenza preesistente a raltegravir e che erano stati trattati successivamente con dolutegravir (riportate come mutazioni secondarie per dolutegravir).

In ulteriori esperimenti di selezione usando isolati clinici del sub tipo B, è stata osservata, in tutti i cinque isolati, la mutazione R263K (dopo 20 settimane e oltre). Negli isolati del sottotipo C (n=2) e A/G (n=2) è stata selezionata in un isolato la sostituzione dell'integrasi R263K, e, in due isolati, la G118R. La mutazione R263K è stata rilevata in due singoli pazienti con sottotipo B e sottotipo C, nel programma clinico di Fase III, già trattati con ART, *naive* agli inibitori dell'integrasi ma senza effetti sulla sensibilità *in vitro* a dolutegravir. Nei mutanti sito specifici, la G118R riduce la sensibilità a dolutegravir (FC 10), ma non è stata rilevata nei pazienti trattati con dolutegravir nel programma di Fase III.

Le mutazioni primarie di raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) non influenzano la sensibilità *in vitro* di dolutegravir come singole mutazioni. Quando le mutazioni definite come mutazioni secondarie associate all'inibitore dell'integrasi (per raltegravir/elvitegravir) si aggiungono a queste mutazioni primarie (con esclusione di Q148), in esperimenti con mutanti sito specifici, la sensibilità di dolutegravir rimane a livello o vicino al *wild type*. Nel caso di virus con mutazione Q148, l'aumento di FC di dolutegravir è visto come aumento del numero delle mutazioni secondarie. L'effetto delle mutazioni basate sulla Q148 (H/R/K) è stato anche consistente con gli esperimenti di passaggio *in vitro* con mutanti sito specifici. Nel passaggio seriale con il ceppo NL432, partendo con mutanti sito specifici che presentano N155H o E92Q, non è stata osservata alcuna ulteriore selezione di resistenza (FC immutato, circa 1).

Diversamente, partendo da mutanti che presentano la mutazione Q148H (FC 1), si accumulava una varietà di mutazioni secondarie associate a raltegravir con conseguente aumento di FC a valori > 10.

Un valore di *cut-off* fenotipico clinicamente rilevante (FC vs *wild type* virus) non è stato determinato; il miglior fattore predittivo di *outcome* è stata la resistenza genotipica.

Sono stati selezionati in colture cellulari ceppi resistenti a rilpivirina partendo dall'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) di origini e sottotipi differenti e da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le sostituzioni dell'aminoacido più comunemente osservate che sono emerse comprendevano: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I. La resistenza a rilpivirina è stata determinata come un valore di *fold change* (FC) dell'EC<sub>50</sub> al di sopra del *cut-off* biologico (*biological cut-off* - BCO) del test.

#### Resistenza in vivo

Negli studi aggregati SWORD-1 (201636) e SWORD-2 (201637), nel corso delle 48 settimane con dati comparativi, due soggetti trattati con dolutegravir più rilpivirina e due soggetti che continuavano il loro regime antiretrovirale corrente (CAR) sono andati incontro a fallimento virologico confermato che ha portato ai criteri di ritiro (CVW). Complessivamente, undici soggetti trattati con dolutegravir più rilpivirina hanno soddisfatto i criteri CVW fino alla Settimana 148, vedere Tabella 3. Le sostituzioni E138E/A e M230M/L associate a NNRTI sono state rilevate in tre e due soggetti al momento del ritiro.

**Tabella 3: Riepilogo della resistenza per classe di farmaco per i soggetti con ritiro virologico confermato nelle fasi Early and Late Switch degli studi SWORD**

Esposizione regime/trattamento (settimane)*	HIV-1 RNA (c/mL) (time point)		Mutazione per classe di farmaco mutazione (FC)**			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (Wk24)	466 (Wk24UNS)	G193E	G193E (1,02)	nessuno	nessuno
DTG+RPV / 47	1.059,771 (Wk36)	1018 (Wk36UNS)	nessuno	nessuno	nessuno	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Wk64)	217 (Wk76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Wk64)	1174 (Wk64UNS)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	nessuno	nessuno
DTG+RPV / 88	278 (Wk76)	2571 (Wk88)	nessuno	nessuno	nessuno	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Wk88)	289 (Wk88UNS)	ND	nessuno	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Wk88)	225 (Wk100)	nessuno	nessuno	nessuno	nessuno
DTG+RPV / 105	651 (Wk100)	1105 (Wk100UNS)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Wk112)	230 (Wk112UNS)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	nessuno	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (Wk136)	7247 (Wk136UNS)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

\* Il test di resistenza al tempo del fallimento virologico è fallito per un soggetto, quindi i dettagli non sono inclusi in questa tabella.

\*\* CVW è stato raggiunto con 2 cariche virali consecutive  $\geq 50$  c/mL dopo il giorno 1, con la seconda  $> 200$  c/mL

\*\*\* Il test al basale fornisce solo dati genotipici e non dati fenotipici.

CAR = regime antiretrovirale corrente; DTG+RPV = dolutegravir più rilpivirina

SVW = criteri di sospetto di ritiro per cause virologiche-*suspected virologic withdrawal criteria*;

CVW = criteri di conferma di ritiro per cause virologiche-*confirmatory virologic withdrawal criteria*;

BL = risultati di test di resistenza al basale - *baseline resistance testing results*; VW = risultati di test di resistenza quando i criteri CVW sono stati soddisfatti; Wk = settimana *week*; UNS = visita non programmata - *unscheduled visit*; "ND" test al basale non eseguito poiché i campioni di PBMC/sangue intero non sono stati raccolti; "nessuno" indica nessuna resistenza osservata; "NR" indica dati che non sono stati riportati a causa del fallimento del test o della non disponibilità del campione.

Negli studi di Fase IIb e di Fase III, nei pazienti non trattati in precedenza che assumevano dolutegravir + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), non si è osservato alcun sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI (n=876, follow-up di 48-96 settimane). Nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici, ma *naïve* alla classe degli inibitori dell'integrasi (studio SAILING), sono state osservate sostituzioni dell'inibitore dell'integrasi in 4/354 pazienti (*follow-up* 48 settimane) trattati con dolutegravir, che veniva somministrato in associazione con una terapia di base (*background regimen* -BR) scelta dallo sperimentatore. Di questi quattro, due soggetti avevano avuto un'unica sostituzione dell'integrasi R263K, con un valore massimo di FC di 1,93, un soggetto aveva avuto una sostituzione polimorfa dell'integrasi V151V/I, con un valore massimo di FC 0,92 e un soggetto aveva avuto mutazioni dell'integrasi pre-esistenti e si è ipotizzato che sia stato trattato in precedenza con inibitore dell'integrasi o che sia stato infettato per trasmissione con virus resistente all'inibitore dell'integrasi. La mutazione R263K è stata selezionata anche *in vitro* (vedere sopra).

Nell'analisi di resistenza aggregata alla settimana 48, derivante dagli studi clinici di rilpivirina di Fase III, condotti in pazienti non trattati in precedenza, 62 fallimenti virologici (su un totale di 72) nel braccio di trattamento con rilpivirina presentavano dati di resistenza al basale e al momento del fallimento. In questa analisi le mutazioni associate a resistenza all'NNRTI sviluppatasi in almeno 2 fallimenti virologici con rilpivirina erano: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y e F227C. Negli studi clinici, la presenza delle mutazioni V90I e V189I, al basale, non ha inciso sulla risposta. La sostituzione E138K è emersa più frequentemente durante il trattamento con rilpivirina, comunemente in combinazione con la sostituzione M184I. Nell'analisi alla settimana 48, 31 su 62 fallimenti virologici con rilpivirina avevano mutazioni associate a resistenza a NNRTI e NRTI concomitanti; 17 di questi 31 avevano la combinazione di E138K e M184I. Le mutazioni più comuni erano le stesse nelle analisi alla settimana 48 e alla settimana 96. Nell'analisi dalla settimana 48 alla settimana 96 si sono verificati ulteriori 24 (3,5%) e 14 (2,1%) fallimenti virologici rispettivamente nel braccio rilpivirina e nel braccio efavirenz.

## Resistenza crociata

### *Virus mutanti sito-specifici resistenti agli INI*

L'attività di dolutegravir è stata determinata in un campione di 60 virus HIV-1 mutanti sito specifici resistenti agli INI (28 con sostituzioni singole e 32 con 2 o più sostituzioni). Le singole sostituzioni INI-resistenti T66K, I151L e S153Y conferivano una diminuzione 2 volte maggiore nella suscettibilità a dolutegravir (*range*: da 2,3 a 3,6 volte dal riferimento). Combinazioni di sostituzioni multiple T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 e sostituzioni a E138/G140/Q148 mostravano una diminuzione 2 volte maggiore nella sensibilità a dolutegravir (*range*: da 2,5 a 21 volte rispetto al riferimento).

### *Virus mutanti sito-specifici resistenti agli NNRTI*

In un campione rappresentativo di 67 ceppi di laboratorio ricombinanti di HIV-1 con una sostituzione di aminoacidi nella posizione della trascrittasi inversa associata a resistenza agli NNRTI, incluse le più

comunemente trovate K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato attività antivirale ( $FC \leq BCO$ ) contro 64 (96%) di questi ceppi. Le singole sostituzioni dell'aminoacido associate alla perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P, Y181I e Y181V. La sostituzione K103N da sola non ha comportato una riduzione della sensibilità a rilpivirina ma la combinazione di K103N e L100I è risultata in una riduzione della sensibilità di 7 volte alla rilpivirina.

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e *in vivo*, le seguenti sostituzioni di amminoacidi, quando presenti al basale, possono influenzare l'attività di rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I o M230L.

#### *Isolati clinici ricombinanti*

Sono stati analizzati per la sensibilità a dolutegravir, 705 isolati resistenti a raltegravir provenienti da pazienti trattati con raltegravir. Con dolutegravir si osserva un valore di  $FC < 10$  verso il 94% dei 705 isolati clinici.

Il 62% di 4.786 isolati clinici ricombinanti dell'HIV-1, resistenti a efavirenz e/o a nevirapina, ha mantenuto una sensibilità a rilpivirina ( $FC \leq BCO$ ).

#### *Pazienti adulti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento*

In una analisi aggregata di fallimenti virologici alla settimana 96, con carica virale al basale  $\leq 100.000$  copie/mL e resistenza a rilpivirina ( $n = 5$ ), i soggetti presentavano resistenza crociata a efavirenz ( $n = 3$ ), etravirina ( $n = 4$ ) e nevirapina ( $n = 1$ ).

#### Effetti sull'elettrocardiogramma

L'effetto di rilpivirina alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno sull'intervallo QTcF, è stato valutato in uno studio di crossover, randomizzato, controllato con placebo e principio attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) in 60 adulti sani, con 13 misurazioni in 24 ore allo *steady-state*. Rilpivirina somministrata alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno, non è associata ad alcun effetto clinicamente rilevante sul QTc.

Per dosi superiori a quelle terapeutiche di 75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno di rilpivirina valutate in soggetti adulti sani, le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo e dopo correzione del basale sono risultate pari a 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) msec, rispettivamente. La somministrazione allo *steady-state* di una dose di rilpivirina di 75 mg una volta al giorno e di 300 mg una volta al giorno, ha generato rispettivamente una  $C_{max}$  media di circa 2,6 volte e 6,7 volte superiore alla  $C_{max}$  media allo *steady-state* osservata con la dose raccomandata di rilpivirina di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Nessun effetto rilevante sull'intervallo QTc è stato osservato con dolutegravir, con dosi che superavano la dose clinica di circa tre volte.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza del passaggio da un regime antiretrovirale (contenente 2 NRTI più un INI, un NNRTI o un PI) ad un regime a due farmaci dolutegravir 50 mg e rilpivirina 25 mg sono state valutate in 2 studi identici di non inferiorità, di 48 settimane, randomizzati, in aperto, multicentrici, a gruppi paralleli, SWORD-1 (201636) e SWORD-2 (201637). I soggetti venivano arruolati se erano al loro primo o secondo regime terapeutico antiretrovirale, senza nessuna storia di fallimento virologico, non avevano nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi antiretrovirale ed erano in soppressione virologica stabile (HIV-1 RNA  $< 50$  copie/mL) da almeno 6 mesi prima dello screening. I soggetti erano stati randomizzati 1:1 per continuare il loro CAR (*current antiretroviral regimen*) o per passare ad un regime di due farmaci dolutegravir più rilpivirina, somministrati una volta al giorno. L'*endpoint* primario di efficacia per gli studi SWORD è stata la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico  $< 50$  copie/mL alla 48<sup>a</sup> settimana (algoritmo Snapshot per la popolazione ITT-E).

Al basale, nell'analisi aggregata, le caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento con la media dell'età dei soggetti di 43 anni (28%, 50 anni di età o più; 3%, 65 anni di età o più), il 22% femmine, il 20% non bianchi e il 77% erano classe ACDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). La media della conta delle cellule CD+ era di circa 600 cell. per mm<sup>3</sup> con l'11% che aveva una conta delle cellule CD4+ inferiore a 350 cell. per mm<sup>3</sup>. Nell'analisi aggregata il 54%, 26% e 20% dei soggetti era stato trattato con NNRTI, PI o INI (rispettivamente) come loro terzo agente di trattamento di classe al basale, prima della randomizzazione.

L'analisi primaria aggregata ha dimostrato che dolutegravir più rilpivirina non è inferiore al CAR, con il 95% dei soggetti in entrambi i bracci di trattamento che raggiungono l'*endpoint* primario HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL alla 48<sup>a</sup> settimana in base all'algoritmo Snapshot (Tabella 4).

L'*endpoint* primario e altri *outcome* (inclusi gli *outcome* valutati attraverso le covariate chiave al basale) per gli studi aggregati SWORD-1 and SWORD-2 sono mostrati nella Tabella 4.

**Tabella4: Outcome virologici del trattamento randomizzato alla 48<sup>a</sup> settimana (algoritmo Snapshot)**

	<b>Dati aggregati *** studio SWORD-1 e SWORD-2</b>	
	<b>DTG + RPV N=513 n (%)</b>	<b>CAR N=511 n (%)</b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL</b>	486 (95%)	485 (95%)
<b>Differenza del trattamento *</b>	-0,2 (-3,0, 2,5)	
<b>Non-risposta virologica**</b>	<3 (1%)	6 (1%)
<u>Motivazioni</u>		
Dati nella finestra non <50 copie/mL	0	2 (<1%)
Sospeso per mancanza di efficacia	2 (<1%)	2 (<1%)
Sospeso per altre motivazioni ma non <50 copie/mL	1 (<1%)	1 (<1%)
Cambio della ART	0	1 (<1%)
<b>No dati virologici nella finestra alla 48<sup>a</sup> settimana</b>	24 (5%)	20 (4%)
<u>Motivazioni</u>		
Studio/farmaco di studio sospeso per evento avverso o morte	17 (3%)	3 (<1%)
Studio /farmaco di studio sospeso per altre ragioni	7 (1%)	16 (3%)
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	0	1 (<1%)
	<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL dalle covariate al basale</b>	
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Basale CD4+ (cell./ mm<sup>3</sup>)</b>		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
<b>Classe di farmaci come terzo trattamento basale</b>		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
<b>Genere</b>		
Maschio	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Femmina	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
<b>Razza</b>		
Bianca	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afro-americana/Origine africana/Altra	91/92 (99%)	105 / 111 (95%)
<b>Età (anni)</b>		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)

\*Aggiustato per i fattori basali di stratificazione e valutato usando un margine di non inferiorità del - 8%.

\*\*Non inferiorità di dolutegravir più rilpivirina al CAR, nella percentuale di soggetti classificati come *virologic non-responders*, dimostrata usando un margine di non inferiorità del 4%.

Differenza aggiustata (95% CI) -0,6 (-1,7, 0,6).

\*\*\*I risultati dell'analisi aggregata sono in linea con quelli degli studi individuali, per i quali le differenze nelle percentuali che raggiungevano l'*endpoint* primario di HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL alla 48<sup>a</sup> settimana (basato sull'algoritmo Snapshot) per DTG + RPV *versus* CAR erano -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) per SWORD-1 e 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) per SWORD-2 con un margine di non inferiorità predefinito di -10%.  
N = Numero di soggetti in ciascun braccio di trattamento

CAR = regime antiretrovirale corrente -*current antiretroviral regimen*; DTG+RPV = dolutegravir più rilpivirina;

INI = inibitore dell'integrasi - *Integrase inhibitor*; NNRTI = inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa -*Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*;

PI = inibitore della proteasi - *Protease Inhibitor*

Alla settimana 148 negli studi aggregati SWORD-1 e SWORD-2, l'84% dei soggetti trattati con dolutegravir più rilpivirina fin dall'inizio dello studio avevano HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/mL sulla base dell'algoritmo Snapshot. Nei soggetti che inizialmente rimanevano nella loro CAR e sono passati a dolutegravir più rilpivirina alla settimana 52, il 90% aveva HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/mL alla settimana 148 sulla base dell'algoritmo Snapshot, che era paragonabile al tasso di risposta (89%) osservato alla settimana 100 (durata di esposizione simile) nei soggetti trattati con dolutegravir più rilpivirina fin dall'inizio dello studio.

#### *Effetti sull'osso*

In un sub studio DEXA la densità minerale ossea (*bone mineral density* - BMD) è aumentata dal basale alla 48<sup>a</sup> settimana nei soggetti che sono passati a dolutegravir più rilpivirina (1,34% anca totale e 1,46% spina dorsale lombare) rispetto a quelli che hanno continuato il trattamento con un regime antiretrovirale contenente TDF (0,05% anca totale e 0,15% spina dorsale lombare). Qualsiasi effetto benefico sulla percentuale di frattura non è stato studiato.

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza per l'associazione di dolutegravir e rilpivirina in gravidanza. Rilpivirina in associazione con un regime di *background* è stata valutata in una sperimentazione clinica su 19 donne in gravidanza durante il secondo e terzo trimestre e il *post-partum*. I dati farmacocinetici dimostrano che l'esposizione totale (AUC) a rilpivirina come parte di un regime antiretrovirale è stata di circa il 30% inferiore durante la gravidanza rispetto al *post-partum* (6-12 settimane). Delle 12 donne che hanno completato lo studio, 10 sono risultate in soppressione virologica alla fine dello studio; nelle altre 2 donne è stato osservato un aumento della carica virale nel *post-partum*, e per almeno 1 donna a causa di sospetta aderenza sub ottimale alla terapia. Non si è verificata alcuna trasmissione da madre a figlio in nessuno dei 10 neonati nati dalle madri che hanno completato la sperimentazione e per le quali era disponibile lo stato dell'HIV. Non sono state riscontrate nuove evidenze di sicurezza rispetto al noto profilo di sicurezza di rilpivirina negli adulti con infezione da HIV-1.

Nei dati limitati da un numero ridotto di donne che hanno ricevuto dolutegravir 50 mg una volta al giorno in associazione a un regime di *background*, l'esposizione totale (AUC) a dolutegravir è stata inferiore del 37% durante il 2° trimestre di gravidanza e inferiore del 29% durante il 3° trimestre di gravidanza, rispetto al *post-partum* (6-12 settimane). Dei 29 soggetti che hanno completato lo studio, 27 soggetti erano in soppressione virologica alla fine dello studio. Non è stata identificata nessuna trasmissione da madre a figlio. Mentre 24 bambini sono stati confermati non avere l'infezione, 5 non sono stati determinati a causa di test incompleti, vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Juluca in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per l'infezione da HIV.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Juluca è bioequivalente alla compressa di dolutegravir 50 mg e alla compressa di rilpivirina 25 mg somministrato con un pasto.

La farmacocinetica di dolutegravir è simile tra i soggetti sani e quelli con infezione da HIV. La variabilità farmacocinetica di dolutegravir è da bassa a moderata. Negli studi di Fase I condotti nei soggetti sani, il coefficiente di variazione tra i soggetti (*between subject*, CVb%) per l'AUC e la  $C_{max}$  variava da ~20 a 40% e  $C_{\tau}$  da 30 a 65%. La variabilità farmacocinetica di dolutegravir tra i soggetti era maggiore nei soggetti con infezione da HIV rispetto ai soggetti sani. La variabilità intra-soggetto (*within subject*, CV w%) è risultata più bassa della variabilità tra i soggetti.

Le proprietà farmacocinetiche di rilpivirina sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti adulti con infezione da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali. L'esposizione sistemica a rilpivirina è stata generalmente inferiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani.

### Assorbimento

Dolutegravir dopo somministrazione orale è rapidamente assorbito, con un  $T_{max}$  mediana da 2 a 3 ore dopo la dose, per la formulazione in compresse. Dopo la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima di rilpivirina viene raggiunta generalmente entro 4-5 ore.

Juluca deve essere assunto con un pasto per ottenere l'assorbimento ottimale di rilpivirina (vedere paragrafo 4.2). Quando Juluca è stato assunto con un pasto, l'assorbimento di dolutegravir e rilpivirina è aumentato. Cibi con moderato e alto contenuto di grassi aumentano l' $AUC_{(0-\infty)}$  di dolutegravir di circa l'87% e la  $C_{max}$  di circa il 75%. L' $AUC_{(0-\infty)}$  di rilpivirina era aumentata del 57% e 72% e la  $C_{max}$  dell'89% e 117%, con cibi con moderato e alto contenuto di grassi, rispettivamente, rispetto alle condizioni di digiuno. L'assunzione di Juluca a digiuno o solo con una bevanda nutrizionale ricca di proteine può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, che potrebbe potenzialmente ridurre l'effetto terapeutico di Juluca.

La biodisponibilità assoluta di dolutegravir o rilpivirina non è stata stabilita.

### Distribuzione

Sulla base dei dati *in vitro* dolutegravir risulta altamente legato alle proteine plasmatiche umane (>99%). Nei pazienti con infezione da HIV, sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente di distribuzione è compreso tra 17 L e 20 L. Il legame di dolutegravir alle proteine plasmatiche è indipendente dalla concentrazione di dolutegravir. I rapporti tra sangue totale e plasma della concentrazione di radioattività correlata al farmaco variano in un *range* di valori compresi tra 0,441 a 0,535, indicando una minima associazione della radioattività con le componenti cellulari del sangue. In presenza di bassi livelli di albumina sierica (<35 g/L), la frazione non legata nel plasma di dolutegravir risulta aumentata, come osservato nei soggetti con compromissione epatica moderata.

Dolutegravir è presente nel liquido cerebrospinale (CSF). In 13 soggetti *naïve* al trattamento in regime stabile di trattamento con dolutegravir più abacavir/lamivudina, la concentrazione media di dolutegravir nel CSF era di 18 ng/mL (confrontabile con la concentrazione plasmatica non legata e al di sopra del valore di  $IC_{50}$ ).

Dolutegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. Le AUC nel liquido cervicovaginale, nel tessuto cervicale e nel tessuto vaginale erano pari a 6-10% di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*. L'AUC nel liquido seminale era pari al 7% e, nel tessuto rettale, il 17% di quelle corrispondenti nel plasma allo *steady state*.

Rilpivirina ha un'affinità di circa il 99,7% per le proteine plasmatiche *in vitro*, principalmente per l'albumina. Nell'uomo non è stata valutata la distribuzione di rilpivirina nei compartimenti diversi da quello plasmatico (ad esempio, nel liquido cerebrospinale, nelle secrezioni del tratto genitale).

## Biotrasformazione

Dolutegravir è metabolizzato principalmente attraverso la glucuronidazione mediante UGT1A1 e, con una componente minoritaria, mediante CYP3A. Dolutegravir è il principale composto circolante nel plasma; l'eliminazione renale del principio attivo immodificato è bassa (< 1% della dose). Il 53% della dose orale totale viene escreta immodificata nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo è dovuto al principio attivo non assorbito o ad una escrezione biliare del coniugato-glucuronide che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. Il trentadue per cento della dose orale totale viene escreta nelle urine, ed è rappresentata sia dall'etere glucuronidato di dolutegravir (18,9% della dose totale), dal metabolita N-dealchilato (3,6% della dose totale) e da un metabolita formato dall'ossidazione al carbonio benzilico (3,0% della dose totale).

Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina è sottoposta principalmente al metabolismo ossidativo mediato dal sistema CYP3A.

## Interazioni farmacologiche

*In vitro*, dolutegravir non ha dimostrato alcuna diretta o debole inibizione ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) degli enzimi citocromo P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridin difosfatoglucuronosil transferasi (UGT)1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia affetto sulla farmacocinetica dei medicinali che sono substrati degli enzimi o trasportatori principali (vedere paragrafo 4.5).

*In vitro*, dolutegravir non è stato un substrato di OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1 umane.

## Eliminazione

Dolutegravir presenta un'emivita terminale di ~14 ore. Nei pazienti con infezione da HIV, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente (CL/F) è di circa 1litro/ora.

L'emivita di eliminazione finale di rilpivirina è di circa 45 ore. Dopo la somministrazione orale di una singola dose di rilpivirina marcata con isotopo radioattivo <sup>14</sup>C, la radioattività media che poteva essere rintracciata nelle feci e nelle urine era rispettivamente dell'85% e del 6,1%. Nelle feci rilpivirina non modificata ha rappresentato in media il 25% della dose somministrata. Nell'urina sono state individuate solo tracce di rilpivirina non modificata (< 1% della dose).

## Popolazioni speciali di pazienti

### *Bambini*

Né Juluca né l'associazione dolutegravir e rilpivirina come entità singole sono stati studiati nei bambini. Le raccomandazioni sul dosaggio per i pazienti pediatrici non possono essere fatte a causa di dati insufficienti (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di dolutegravir in 10 adolescenti (da 12 a <18 anni e peso  $\geq 40$  kg) con infezione da HIV-1 già trattati con terapia antiretrovirale, ha mostrato che dolutegravir 50 mg, con un dosaggio orale una volta al giorno, ha determinato un'esposizione a dolutegravir paragonabile a quella osservata negli adulti trattati con dolutegravir 50 mg per via orale una volta al giorno. La farmacocinetica è stata valutata in 11 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni e ha mostrato che 25 mg una volta al giorno in pazienti di peso corporeo di almeno 20 kg e 35 mg una volta al giorno in pazienti di peso di almeno 30 kg, hanno comportato un'esposizione a dolutegravir paragonabile a quella degli adulti.

La farmacocinetica di rilpivirina in 36 soggetti adolescenti (da 12 a <18 anni) con infezione da HIV-1, mai trattati con antiretrovirali (*naïve*), che ricevevano rilpivirina 25 mg una volta al giorno era paragonabile a quella degli adulti con infezione da HIV-1, *naïve* al trattamento, trattati con rilpivirina 25 mg una volta al

giorno. Non vi è stato alcun impatto del peso corporeo sulla farmacocinetica di rilpivirina nei soggetti pediatrici (da 33 a 93 kg) nello studio C213 simile a quanto osservato negli adulti.

#### *Anziani*

L'analisi di farmacocinetica di popolazione utilizzando i dati negli adulti con infezione da HIV-1, ha dimostrato che non vi era alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione a dolutegravir o a rilpivirina. I dati di farmacocinetica nei soggetti di età > 65 anni sono molto limitati.

#### *Compromissione renale*

La *clearance* renale del principio attivo non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione di dolutegravir. È stato condotto uno studio di farmacocinetica con dolutegravir in soggetti con grave compromissione renale ( $CL_{Cr} < 30$  mL/min) e confrontati con soggetti controlli sani. Nei soggetti con grave compromissione renale l'esposizione a dolutegravir è ridotta di circa il 40%. Il meccanismo della riduzione è sconosciuto. La farmacocinetica di rilpivirina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza renale.

L'eliminazione di rilpivirina a livello renale è trascurabile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato. Juluca deve essere impiegato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave o con una patologia renale allo stadio terminale, poiché le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina possono aumentare a causa dell'alterazione dell'assorbimento del medicinale, della distribuzione e/o del metabolismo secondario alla disfunzione renale. Nei pazienti con compromissione renale grave o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di Juluca e un forte inibitore del CYP3A deve essere usata solo se il beneficio supera il rischio. Juluca non è stato studiato nei pazienti in dialisi. Poiché dolutegravir e rilpivirina mostrano un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi o la dialisi peritoneale riescano a eliminarne quantità significative (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Dolutegravir e rilpivirina sono entrambi principalmente metabolizzati ed eliminati dal fegato. È stata somministrata una singola dose di 50 mg di dolutegravir a 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) confrontati con 8 adulti di controllo sani. Mentre la concentrazione plasmatica totale di dolutegravir è risultata simile, si è osservato un aumento da 1,5 a 2-volte nell'esposizione a dolutegravir non legato nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai controlli sani.

In uno studio clinico di rilpivirina che ha posto a confronto 8 pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Child-Pugh Classe A) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, e 8 pazienti con compromissione epatica di grado moderato (Child-Pugh Classe B) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina è stata maggiore del 47% nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve e maggiore del 5% in quelli con compromissione epatica moderata. Non si può escludere, tuttavia, che la porzione non legata farmacologicamente attiva, possa aumentare in maniera significativa l'esposizione a rilpivirina nei pazienti con compromissione epatica moderata.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato (Child-Pugh Classe A o B) non è considerato necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Juluca deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. L'effetto della compromissione epatica grave (Child-Pugh Classe C) sulla farmacocinetica di dolutegravir o rilpivirina non è stato studiato, pertanto, Juluca non è raccomandato in tali pazienti.

#### *Genere*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione da studi con i singoli componenti, non hanno evidenziato alcun effetto sulla farmacocinetica di dolutegravir o rilpivirina dovuto al genere, clinicamente rilevante.

#### *Razza*

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente importanti di dolutegravir o rilpivirina dovute alla razza.

### *Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione hanno indicato che l'infezione concomitante da virus dell'epatite C non aveva alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir o rilpivirina. I soggetti con co-infezione da virus dell'epatite B o infezione da virus dell'epatite C che necessitavano di terapia anti-HCV sono stati esclusi dagli studi con la doppia associazione di dolutegravir e rilpivirina.

### *Gravidanza e post-partum*

Non sono disponibili dati di farmacocinetica sull'associazione di dolutegravir e rilpivirina in gravidanza. Nei dati limitati in un ridotto numero di donne nello studio IMPAACT P1026, trattate con dolutegravir 50 mg una volta al giorno, durante il 2° trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di dolutegravir totale sono stati rispettivamente inferiori del 26%, 37% e 51% rispetto al *post-partum*; durante il 3° trimestre di gravidanza, i valori di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  sono stati rispettivamente del 25%, 29% e 34% inferiori rispetto al *post-partum* (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.6).

Nelle donne trattate con 25 mg di rilpivirina una volta al giorno durante il 2° trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di rilpivirina totale sono stati rispettivamente del 21%, 29% e 35% inferiori rispetto al *post-partum*; durante il 3° trimestre di gravidanza, i valori di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  sono stati rispettivamente del 20%, 31% e 42% inferiori rispetto al *post-partum* (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.6).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Cancerogenesi e mutagenesi

Dai test condotti *in vitro* nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e da un test del micronucleo *in vivo* nei roditori, dolutegravir non è risultato mutageno o clastogeno. Dolutegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto.

Nel saggio di mutazione inversa di Ames *in vitro* e nel saggio di clastogenicità sul linfoma del topo *in vitro*, in assenza e in presenza di un sistema di attivazione metabolica, rilpivirina ha fornito un risultato negativo. Rilpivirina non ha indotto alcun danno cromosomiale nel test del micronucleo *in vivo* nei topi. Studi di carcinogenesi con rilpivirina nei topi e nei ratti hanno evidenziato un potenziale tumorigenico specifico per queste specie, ma sono considerati non rilevanti per l'uomo.

### Studi di tossicità della riproduzione

Dolutegravir non ha avuto effetto sulla fertilità maschile o femminile nei ratti a dosaggi fino a 1000 mg/kg/die, che rappresenta la dose più alta testata (33 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC).

La somministrazione orale di dolutegravir a ratte gravide a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 17° giorno di gestazione non ha provocato tossicità materna, tossicità nello sviluppo o teratogenesi (38 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC).

La somministrazione orale di dolutegravir a coniglie gravide a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno dal 6° giorno al 18° giorno di gestazione non ha provocato tossicità nello sviluppo o teratogenesi (0,56 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC). Nei conigli, è stata osservata tossicità materna (diminuzione del consumo di cibo, feci/urina scarse/assenti, blocco dell'aumento del peso corporeo) alla dose di 1000 mg/kg (0,56 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC).

Gli studi condotti negli animali con rilpivirina non hanno mostrato alcuna evidenza rilevante di tossicità embrionale o fetale, né alcun effetto sulla funzione riproduttiva. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di teratogenicità con rilpivirina nei ratti e nei conigli. Le esposizioni embriofetali a livelli ai quali non si osservano effetti avversi (*No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) nei ratti e nei conigli erano

rispettivamente di 15 e di 70 volte superiori all'esposizione riscontrata nell'uomo con la dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno.

#### Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di dolutegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 38 settimane). L'effetto principale di dolutegravir è stato intolleranza o irritazione gastrointestinale nei ratti e nelle scimmie a dosi che producono esposizioni sistemiche di circa 30 e 1,2 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC, rispettivamente. Dal momento che l'intolleranza gastrointestinale è considerata essere effetto della somministrazione locale del principio attivo, le unità di misura come mg/kg o mg/m<sup>2</sup> sono appropriati fattori per determinare la copertura di sicurezza per questa tossicità. L'intolleranza gastrointestinale nelle scimmie si è verificata a 30 volte la dose equivalente umana espressa in mg/kg (basata su 50 kg umani) e 11 volte la dose equivalente umana espressa in mg/m<sup>2</sup> per una dose clinica di 50 mg.

Tossicità epatica associata all'induzione degli enzimi epatici è stata osservata nei roditori in seguito alla somministrazione di rilpivirina. Nei cani sono stati osservati effetti simili a quelli della colestasi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)  
Magnesio stearato  
Cellulose microcristallina  
Povidone (K29/32)  
Sodio amido glicolato  
Sodio stearilfumarato  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Povidone(K30)  
Polisorbato 20  
Cellulosa microcristallina silicificata

#### Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso(E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di temperatura di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi bianchi in HDPE (polietilene ad alta densità) chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene. Ogni confezione è composta da un flacone contenente 30 compresse rivestite con film e da un essiccante.

Confezione multipla contenente 90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film. Ogni confezione da 30 compresse rivestite con film contiene un essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Olanda

### **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 Maggio 2018

### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti>

GlaxoWellcome, S.A.  
Avda.Extremadura,3  
09400ArandaDeDuero  
Burgos  
Spagna

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO DEL FLACONE (SOLO CONFEZIONE SINGOLA)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Juluca 50 mg/25 mg compresse rivestite con film  
dolutegravir/rilpivirina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e rilpivirina cloridrato equivalente a 25 mg di rilpivirina.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1282/001

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

juluca

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO DEL FLACONE (SOLO CONFEZIONE MULTIPLA - CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Juluca 50 mg/25 mg compresse rivestite con film  
dolutegravir/rilpivirina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e rilpivirina cloridrato equivalente a 25 mg di rilpivirina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 90 (3 confezioni da 30) compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1282/002

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

juluca

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX - COMPONENTE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Juluca 50 mg/25 mg compresse rivestite con film  
dolutegravir/rilpivirina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e rilpivirina cloridrato equivalente a 25 mg di rilpivirina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse. Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1282/002

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

juluca

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **ETICHETTA DEL FLACONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Juluca 50 mg/25 mg compresse rivestite con film  
dolutegravir/rilpivirina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e rilpivirina cloridrato equivalente a 25 mg di rilpivirina.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.  
Non rimuovere l'essiccante.

#### **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV HealthcareBV

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Juluca 50 mg/25 mg compresse rivestite con film dolutegravir/rilpivirina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Juluca e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Juluca
3. Come prendere Juluca
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Juluca
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Juluca e a cosa serve

Juluca è un medicinale che contiene due principi attivi usati nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV): dolutegravir e rilpivirina. Dolutegravir appartiene ad un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati *inibitori dell'integrasi (Integrase Inhibitors, INI)*, e rilpivirina appartiene ad un gruppo di medicinali antiretrovirali chiamati inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTI*).

Juluca è impiegato per trattare l'infezione da HIV negli adulti di 18 anni di età ed oltre che assumono altri medicinali antiretrovirali e per i quali l'infezione da HIV-1 è sotto controllo da almeno 6 mesi. Juluca può sostituire gli attuali medicinali antiretrovirali.

Juluca mantiene la quantità di virus dell'HIV nel corpo a livelli bassi. Questo aiuta a mantenere il numero delle cellule CD4 nel sangue. Le cellule CD4 sono un tipo di globuli bianchi importanti nell'aiutare l'organismo a combattere l'infezione.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Juluca

##### Non prenda Juluca

- se è allergico a dolutegravir o rilpivirina o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

**Non prendere Juluca se sta assumendo uno dei seguenti medicinali** perché essi possono influenzare l'attività di Juluca:

- fampridina (nota anche come dalfampridina; usata per la sclerosi multipla)
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (medicinali per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni)
- rifampicina, rifapentina (medicinali per trattare alcune infezioni batteriche come la tubercolosi)
- omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo (medicinali per prevenire e trattare le ulcere gastriche, i bruciori di stomaco o la malattia da reflusso acido)
- desametasone (un corticosteroide usato in molte condizioni cliniche quali infiammazione e reazioni allergiche) se preso per bocca o mediante iniezione, eccetto come dose singola di trattamento
- prodotti che contengono l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico usato per la depressione).

Se sta prendendo uno di questi medicinali sopra riportati, si rivolga al medico per le alternative.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Juluca.

#### Reazioni allergiche

Juluca contiene dolutegravir. Dolutegravir può causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità. È necessario che lei sia a conoscenza di questi segni e sintomi importanti in modo tale da riconoscerli mentre sta assumendo Juluca.

→ **Legga le informazioni** in 'Reazioni allergiche' nel paragrafo 4 di questo foglio.

#### Problemi al fegato inclusa epatite B e/o C

Si rivolga al medico se ha o ha avuto **problemi al fegato**, inclusa l'epatite B e/o C. Il medico può valutare la gravità della malattia del fegato prima di decidere se lei può prendere Juluca.

#### Faccia attenzione ai sintomi importanti

Alcune persone che assumono medicinali per l'infezione da HIV sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. Queste includono:

- sintomi di infezioni e infiammazione
- dolore articolare, rigidità e problemi alle ossa.

È necessario essere a conoscenza di questi segni e sintomi importanti in modo tale da riconoscerli mentre assume Juluca.

→ **Legga le informazioni contenute nella sezione 'Altri possibili effetti indesiderati' al paragrafo 4 di questo foglio.**

#### Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si trasmette attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il contatto con sangue infetto (ad esempio, attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie da prendere per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è indicato per i bambini o gli adolescenti di età inferiore a 18 anni, dal momento che non è stato studiato in tali pazienti.

### **Altri medicinali e Juluca**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

**Juluca non deve essere assunto** con alcuni medicinali (vedere 'Non prenda Juluca' all'inizio del paragrafo 2).

Alcuni medicinali possono influenzare l'attività di Juluca o rendere più probabile che lei vada incontro ad effetti indesiderati. Juluca può a sua volta avere effetto sull'attività di altri medicinali.

**Informi il medico** se sta assumendo uno dei medicinali inclusi *nel seguente elenco*:

- metformina per trattare il **diabete**
  - medicinali che possono causare un battito cardiaco irregolare pericoloso per la vita (*Torsione di punta*). Poiché un certo numero di medicinali diversi può causare questa condizione, deve rivolgersi al medico o al farmacista se non è sicuro
  - medicinali chiamati **antiacidi** per trattare la **cattiva digestione** e il **bruciore di stomaco**. **Non prenda un antiacido** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Juluca o per almeno 4 ore dopo averlo preso (vedere anche paragrafo 3 'Come prendere Juluca')
  - **integratori di calcio, integratori di ferro e multivitaminici** devono essere presi allo stesso tempo di Juluca con un pasto. Se non può prendere questi integratori nello stesso momento di Juluca, **non prenda un integratore di calcio, un integratore di ferro o un multivitaminico** durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Juluca o per almeno 4 ore dopo averlo preso (vedere anche paragrafo 3 'Come prendere Juluca')
  - medicinali chiamati **antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>** (per esempio, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina) usati per trattare **ulcere gastriche o intestinali** o usati per **attenuare i bruciori di stomaco dovuti al reflusso di succhi gastrici**. **Non prenda questi medicinali** durante le 12 ore precedenti l'assunzione di Juluca, o per almeno 4 ore dopo averlo preso (vedere anche paragrafo 3 'Come prendere Juluca')
  - qualsiasi medicinale per trattare l'**infezione da HIV**
  - rifabutina per trattare la tubercolosi (TBC) e altre **infezioni batteriche**. Se prende rifabutina, il medico potrebbe doverle dare una dose aggiuntiva di rilpivirina per trattare l'infezione da HIV (vedere paragrafo 3, 'Come prendere Juluca')
  - artemetere/lumefantrina usati per prevenire di prendere la **malaria**
  - claritromicina ed eritromicina per trattare le **infezioni batteriche**
  - metadone usato per trattare la dipendenza da oppiacei
  - dabigatran etexilato usato per trattare o prevenire la **coagulazione del sangue**.
- **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo uno di questi medicinali. Il medico può decidere che lei necessiti di ulteriori controlli.

## Gravidanza

Se è in gravidanza, se sospetta di essere in gravidanza o sta pianificando di avere un bambino:

→ **l'uso di Juluca non è raccomandato. Si rivolga al medico** per un consiglio.

L'assunzione di Juluca nel periodo del concepimento o durante le prime sei settimane di gravidanza, può anche aumentare il rischio di un particolare difetto alla nascita, chiamato difetto del tubo neurale, come la spina bifida (malformazione del midollo spinale).

Se è possibile che rimanga incinta durante il trattamento con Juluca:

→ **parli con il medico** e discuta se è necessario un metodo contraccettivo, come il preservativo o la pillola anticoncezionale

Informi immediatamente il medico se rimane incinta o se sta pianificando una gravidanza. Il medico riesaminerà il trattamento. Non smetta di prendere Juluca senza consultare il medico, poiché ciò potrebbe danneggiare lei e il nascituro.

## Allattamento

**Le donne che sono positive al test dell'HIV non devono allattare con latte materno** perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte.

**Non è noto** se i componenti di Juluca possano passare nel latte materno.

Se sta allattando con latte materno, o pensa di farlo:

→ **parli con il medico immediatamente.**

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Juluca può provocare capogiri, stanchezza o sonnolenza ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione.

→ Non guidi veicoli o non azioni macchinari se non è sicuro di non esserne affetto.

### **Juluca contiene lattosio**

Se le è stato detto dal medico che ha intolleranza ad alcuni zuccheri, parli con il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Juluca**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose raccomandata di Juluca è di **una compressa una volta al giorno**. Juluca **deve essere preso con un pasto**. Un pasto è importante per mantenere i giusti livelli di medicinale nell'organismo. Una bevanda nutrizionale ricca di proteine da sola non sostituisce un pasto.
- Non masticare, schiacciare o dividere la compressa, per assicurarsi che l'intera dose sia assunta.

### Rifabutina

Rifabutina, un medicinale per trattare alcune infezioni batteriche, può abbassare la quantità di Juluca nell'organismo e renderlo meno efficace.

Se assume rifabutina, il medico potrebbe doverle dare una dose aggiuntiva di rilpivirina. Prenda la compressa di rilpivirina nello stesso momento in cui prende Juluca.

→ Parli con il medico per un ulteriore consiglio sull'assunzione di rifabutina con Juluca.

### Medicinali antiacidi

Gli antiacidi per trattare la cattiva digestione e il bruciore di stomaco, possono interrompere l'assorbimento di Juluca nel suo corpo e renderlo meno efficace.

Non prenda un antiacido durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Juluca o per almeno 4 ore dopo averlo assunto.

→ Parli con il medico per un ulteriore consiglio sull'assunzione di medicinali che riducono l'acidità con Juluca.

### Integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici

Gli integratori di calcio, gli integratori di ferro o i multivitaminici possono interrompere l'assorbimento di Juluca nel corpo e renderlo meno efficace.

Gli integratori di calcio, gli integratori di ferro o i multivitaminici devono essere presi allo stesso tempo di Juluca. Juluca deve essere assunto con un pasto.

Se non può prendere questi integratori nello stesso momento di Juluca, non prenda integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici durante le 6 ore precedenti l'assunzione di Juluca o per almeno 4 ore dopo averlo preso.

→ Parli con il medico per un ulteriore consiglio sull'assunzione di integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici con Juluca.

### Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> (per esempio cimetidina, famotizina, nizatidina, ranitidina)

Medicinali antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> possono interrompere l'assorbimento di Juluca nel corpo e renderlo meno efficace. Non prenda questi medicinali durante le 12 ore precedenti l'assunzione di Juluca o per almeno 4 ore dopo averlo assunto.

→ Parli con il medico per un ulteriore consiglio sull'assunzione di questi medicinali con Juluca.

## **Se prende più Juluca di quanto deve**

Se prende troppe compresse di Juluca, **contatti il medico o il farmacista immediatamente**. Se possibile, mostri loro la confezione di Juluca.

#### **Se dimentica di prendere Juluca**

Se si accorge entro 12 ore dall'orario in cui assume solitamente Juluca, deve prendere la compressa il prima possibile. La compressa di Juluca deve essere presa con un pasto. Prenda quindi la dose successiva, come sempre. Se si accorge dopo 12 ore, salti quella dose e prenda la dose successiva, come sempre.

→ **Non prenda una dose doppia** per compensare la dose dimenticata.

Se vomita entro 4 ore dopo l'assunzione di Juluca, prenda un'altra compressa con un pasto. Se vomita più di 4 ore dopo l'assunzione di Juluca, non ha bisogno di prendere un'altra compressa fino alla prossima dose normalmente programmata.

#### **Non interrompa l'assunzione di Juluca senza consultare il medico**

Prenda Juluca per tutta la durata prescritta dal medico. Non smetta il trattamento a meno che il medico non glielo abbia detto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino, pertanto, è **molto importante informare il medico su ogni eventuale cambiamento dello stato di salute**.

##### **Reazioni allergiche**

Juluca contiene dolutegravir. Dolutegravir può causare una grave reazione allergica nota come *reazione di ipersensibilità*. Questa è una reazione non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100) nelle persone che assumono dolutegravir. Se va incontro ai seguenti sintomi:

- eruzione cutanea
- temperatura elevata (*febbre*)
- mancanza di energia (*affaticamento*)
- gonfiore, talvolta del viso o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà di respirazione
- dolori ai muscoli o alle articolazioni.

→ **Si rivolga immediatamente al medico**. Il medico può decidere di effettuare esami per controllare il fegato, i reni o il sangue e può dirle di smettere di assumere Juluca.

##### **Effetti indesiderati molto comuni**

Questi possono riguardare **più di 1 persona su 10**:

- mal di testa
- capogiri
- diarrea
- nausea
- difficoltà ad addormentarsi (*insonnia*).

Effetti indesiderati molto comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- aumento del livello degli enzimi del fegato (*aminotransferasi*)
- aumento del colesterolo
- aumento dell'amilasi pancreatico (un enzima per la digestione).

### **Effetti indesiderati comuni**

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 10**:

- perdita dell'appetito
- eruzione cutanea
- prurito
- vomito
- dolore o disturbi di stomaco (*addominale*)
- flatulenza
- sonnolenza
- disturbi del sonno
- sogni anormali
- mancanza di energia (*affaticamento*)
- depressione (sensazione di profonda tristezza e di indegnità)
- umore depresso
- ansia
- bocca secca.

Effetti indesiderati comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- aumento del livello degli enzimi prodotti dai muscoli (creatina fosfochinasi)
- diminuzione del numero delle piastrine, cellule coinvolte nella coagulazione
- bassa conta dei globuli bianchi
- diminuzione dell'emoglobina
- aumento dei trigliceridi (un tipo di grasso)
- aumento della lipasi (un enzima coinvolto nella digestione dei grassi)
- aumento della bilirubina nel sangue (un test della funzionalità del fegato).

### **Effetti indesiderati non comuni**

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 100**:

- reazione allergica (*ipersensibilità*) (vedere *Reazioni allergiche* all'inizio di questo paragrafo)
- infiammazione del fegato (*epatite*)
- pensieri e comportamenti suicidi (in particolare nei pazienti che hanno avuto in precedenza depressione o problemi di salute mentale)
- dolore alle articolazioni
- dolore muscolare.

### **Effetti indesiderati rari**

Questi possono riguardare **fino a 1 persona su 1000**:

- insufficienza epatica (i segni possono includere ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi o insolitamente urina scura).

### **Non nota**

La frequenza non può essere stimata dai dati disponibili:

- segni o sintomi di infiammazione o infezione, per esempio febbre, brividi, sudorazione (*sindrome da riattivazione immunitaria*).

### **Altri possibili effetti indesiderati**

Le persone che prendono la terapia di associazione per l'HIV possono andare incontro ad altri effetti indesiderati:

### **Sintomi di infezione e infiammazione**

Le persone con infezione avanzata da HIV (AIDS) hanno un sistema immunitario indebolito e una maggiore probabilità di sviluppare infezioni gravi (*infezioni opportunistiche*). Si possono manifestare sintomi di infezione, causati da vecchie infezioni "silenti" che riemergono di nuovo poichè il corpo le combatte.

I sintomi generalmente includono **febbre** uniti a:

- mal di testa
- mal di stomaco
- difficoltà di respirazione

In rari casi, poiché si rinforza, il sistema immunitario può anche attaccare i tessuti sani dell'organismo (*disturbi autoimmunitari*). I sintomi dei disturbi autoimmuni possono svilupparsi molti mesi dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV. I sintomi possono includere:

- palpitazioni (battito cardiaco rapido o irregolare) o tremore
- iperattività (agitazione e movimento eccessivi)
- debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e si estende al tronco del corpo.

**Se manifesta qualsiasi sintomo di infezione** o se nota uno dei sintomi riportati sopra:

→**informi immediatamente il medico**. Non assuma altri medicinali per l'infezione senza aver consultato il medico.

### **Dolore alle articolazioni, rigidità e problemi alle ossa**

Alcune persone che assumono una terapia di associazione contro l'infezione da HIV sviluppano una condizione chiamata *osteonecrosi*. In questa condizione, parte del tessuto osseo muore a causa del ridotto afflusso di sangue alle ossa. Le persone possono essere più portate a sviluppare tale malattia:

- se hanno assunto la terapia di associazione per un lungo periodo di tempo
- se assumono anche farmaci antinfiammatori chiamati corticosteroidi
- se assumono bevande alcoliche
- se il loro sistema immunitario è molto debole
- se sono in sovrappeso.

**Segni dell'osteonecrosi comprendono:**

- rigidità delle articolazioni
- dolore e fastidio alle articolazioni (specialmente all'anca, al ginocchio o alla spalla)
- difficoltà di movimento

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi:

→**informi il medico**.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Juluca**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non rimuovere l'essiccante.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di temperatura di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Juluca**

- I principi attivi sono dolutegravir e rilpivirina. Ogni compressa contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e rilpivirina cloridrato equivalente a 25 mg di rilpivirina.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), magnesio stearato, cellulosa microcristallina, povidone (K29/32), sodio amido glicolato, sodio stearilfumarato, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, povidone (K30), polisorbato 20, cellulosa microcristallina silicificata, alcol polivinilico parzialmente idrolizzato, biossido di titanio (E171), macrogol, talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per unità di dosaggio, per cui è essenzialmente "privo di sodio".

### **Descrizione dell'aspetto di Juluca e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di Juluca sono compresse di colore rosa, biconvesse, ovali, con inciso il codice 'SV J3T' su un lato.

Le compresse rivestite con film sono fornite in flaconi muniti di chiusura a prova di bambino.

Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film e un essiccante per ridurre l'umidità. Una volta che il flacone è stato aperto tenere l'essiccante nel flacone e non rimuoverlo.

Sono anche disponibili confezioni multiple contenenti 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Olanda

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[viiv.med.info@viivhealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viivhealthcare.com)

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900923 501  
[es-ci@viivhealthcare.com](mailto:es-ci@viivhealthcare.com)

**France**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 332081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiv.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viivhealthcare.com)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.