

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup> **JULUCA**

dolutégravir et rilpivirine

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

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC  
75, rue Queen, bureau 1400  
Montréal (Québec)  
H3C 2N6

Date de l'autorisation initiale :  
17 mai 2018

Date de révision :  
05 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272255

*©2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.*

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2022-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2023-07

### TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.5 Dose omise .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	10
7.1.3 Enfants .....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	12
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants...	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	15
9.4 Interactions médicament-médicament.....	15
9.5 Interactions médicament-aliment.....	25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	25
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>

10.1	Mode d'action .....	25
10.2	Pharmacodynamie.....	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>30</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>31</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	31
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	36
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>37</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>40</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>42</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>43</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

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

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

#### **1.1 Enfants**

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

#### **1.2 Personnes âgées**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

JULUCA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

JULUCA est contre-indiqué en association avec les médicaments suivants (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) :

- les médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite, qui sont des substrats du transporteur de cation organique 2 (OCT2), incluant sans s'y limiter le dofétilide (un agent antiarythmique) et la fampridine (un inhibiteur des canaux potassiques), aussi appelée dalfampridine;
- la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, des anticonvulsifs;
- la rifampicine et la rifapentine, des antimycobactériens;
- les inhibiteurs de la pompe à protons : l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole;
- la dexaméthasone à action générale (plus d'une seule dose), un glucocorticoïde;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir [9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-plante médicinale](#)).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Comme c'est le cas pour tous les médicaments antirétroviraux, le traitement doit être mis en route par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
- JULUCA ne doit pas être employé chez les patients présentant une résistance avérée ou soupçonnée au dolutégravir ou à la rilpivirine.

- Avant de commencer à recevoir JULUCA, les patients doivent avoir été sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois.
- Effectuer un test de grossesse avant l'instauration du traitement par JULUCA chez les femmes en âge de procréer.

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

##### **Adultes**

La posologie recommandée de JULUCA chez les adultes est de un comprimé une fois par jour à prendre par voie orale avec un repas (voir [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

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

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

##### **Administration concomitante de rifabutine**

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

##### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Aucun ajustement de la posologie de JULUCA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

##### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

Aucun ajustement de la posologie de JULUCA n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (score correspondant à la classe A ou B de Child-Pugh). JULUCA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

#### **4.5 Dose omise**

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

## **5 SURDOSAGE**

### **Symptômes et signes**

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

### **Traitement**

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**

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

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

### Présentation

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

### Conditionnement

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

Les patients qui reçoivent JULUCA ou tout autre traitement antirétroviral peuvent tout de même contracter des infections opportunistes ou présenter d'autres complications liées à l'infection par le VIH.

Ils doivent, par conséquent, demeurer sous l'étroite surveillance clinique de médecins expérimentés dans le traitement de ces affections associées au VIH.

### **Troubles dépressifs**

Des troubles dépressifs (incluant humeur déprimée, dépression, dysphorie, dépression majeure, altération de l'humeur, pensées négatives, tentative de suicide et idées suicidaires) ont été signalés lors de l'utilisation d'autres produits contenant de la rilpivirine (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients présentant des symptômes dépressifs sévères doivent être promptement évalués afin de déterminer si ces symptômes sont liés à JULUCA et, le cas échéant, si les risques liés à la poursuite du traitement l'emportent sur ses bienfaits.

### **Hépatotoxicité**

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

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

L'utilisation concomitante de JULUCA et d'autres médicaments pourrait entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines sont susceptibles de causer (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) :

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

Chez des sujets en santé, la rilpivirine à 75 mg une fois par jour (3 fois la dose contenue dans JULUCA) et à 300 mg une fois par jour (12 fois la dose contenue dans JULUCA) a allongé l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il convient d'envisager des solutions de rechange à JULUCA en cas d'administration concomitante avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes. Consulter le [Tableau 4](#) pour savoir comment prévenir ou prendre en charge ces interactions médicamenteuses importantes possibles et connues, y compris les recommandations posologiques. Tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par JULUCA; passer en revue les médicaments utilisés conjointement pendant le traitement par JULUCA; et surveiller les effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

### **Réactions cutanées et d'hypersensibilité**

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

Lors de la surveillance postcommercialisation, des réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères ont été signalées avec d'autres schémas thérapeutiques contenant la rilpivirine, y compris des cas de réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS). Alors que certaines réactions cutanées s'accompagnaient de symptômes constitutionnels comme la fièvre, d'autres réactions cutanées étaient associées à des dysfonctionnements organiques, y compris des hausses des valeurs biochimiques sériques de la fonction hépatique. Durant les essais cliniques de phase 3 sur la rilpivirine, des éruptions cutanées liées au traitement de gravité de grade 2 ou plus ont été signalées chez 3 % des patients. Aucune éruption cutanée de grade 4 n'a été signalée. Dans l'ensemble, la plupart des éruptions cutanées étaient de grade 1 ou 2 et sont survenues dans les 4 à 6 premières semaines du traitement (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

En présence de signes ou de symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères (y compris, sans s'y limiter : éruption cutanée sévère ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, cloques ou desquamation de la peau, atteinte de la muqueuse [cloques ou lésions buccales], conjonctivite, œdème du visage, hépatite, éosinophilie, œdème de Quincke, difficulté à respirer), il convient de cesser immédiatement l'administration de JULUCA et des autres agents présumés responsables. Il convient de surveiller l'état clinique, y compris les paramètres de laboratoire, dont les taux de transaminases hépatiques, et d'instaurer un traitement approprié. Tout délai avant l'arrêt du traitement par JULUCA ou des autres agents présumés responsables de la réaction d'hypersensibilité pourrait entraîner une réaction potentiellement mortelle (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

### **Reproduction**

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

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

### **Fertilité**

Il n'existe pas de données sur les effets du dolutégravir et/ou de la rilpivirine sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Les études chez l'animal révèlent l'absence d'effet du dolutégravir ou de la rilpivirine sur la fertilité des mâles et des femelles (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

JULUCA n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. JULUCA ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles auxquels le fœtus est exposé (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir et il faut les conseiller sur l'utilisation d'une méthode de contraception efficace. Il est

recommandé de les soumettre à un test de grossesse avant l'instauration du traitement par JULUCA. Si une grossesse est planifiée ou si une grossesse au premier trimestre est confirmée pendant le traitement par JULUCA, il faut discuter avec la patiente des risques et des bienfaits liés à la poursuite du traitement par JULUCA par rapport au passage à un autre traitement antirétroviral. Les facteurs à considérer doivent comprendre la faisabilité d'un changement de traitement, la tolérabilité, la capacité de maintenir la suppression virale, l'âge gestationnel réel, le risque de transmission au bébé et les données disponibles sur le risque potentiel d'anomalies du tube neural et d'autres issues de grossesse associées au dolutégravir et à aux antirétroviraux de rechange.

Dans le cadre d'une étude au Botswana sur la surveillance de l'issue des grossesses, un taux numériquement plus élevé d'anomalies du tube neural a été observé avec l'exposition, au moment de la conception, à des traitements antirétroviraux contenant du dolutégravir comparativement à des traitements antirétroviraux sans dolutégravir, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Sept (0,19 %) cas d'anomalies du tube neural ont été rapportés sur 3 591 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements contenant du dolutégravir au moment de la conception, comparativement à 21 (0,11 %) cas sur 19 361 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements sans dolutégravir au moment de la conception (différence de prévalences de 0,09 %; IC à 95 % : de -0,03 à -0,30). Dans cette même étude, aucune augmentation du risque d'anomalie du tube neural n'a été observée chez les femmes qui ont amorcé un traitement par le dolutégravir durant la grossesse. Sur les 4 448 accouchements de mères ayant amorcé un traitement par le dolutégravir durant la grossesse, 2 cas (0,04 %) d'anomalies du tube neural ont été rapportés, comparativement à 5 (0,07 %) cas sur les 6 748 accouchements de mères ayant amorcé un traitement sans dolutégravir durant la grossesse. Aucun lien causal entre ces événements et l'utilisation du dolutégravir n'a été établi. La fréquence des anomalies du tube neural dans la population générale varie de 0,5 à 1 cas par 1 000 naissances vivantes. Comme la plupart des anomalies du tube neural surviennent au cours des 4 premières semaines du développement fœtal (environ 6 semaines après les dernières menstruations), ce risque touche les femmes exposées au dolutégravir au moment de la conception et au début de la grossesse.

Les données analysées à ce jour provenant d'autres sources, y compris le Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte, les essais cliniques et la pharmacovigilance, sont insuffisantes pour permettre d'évaluer le risque d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir. D'après le registre, une (0,32 %) anomalie du tube neural a été identifiée pour 312 naissances vivantes chez les enfants dont la mère a été exposée au dolutégravir durant la période périconceptionnelle.

L'examen de plus de 1 000 résultats d'une exposition aux deuxième et troisième trimestres de grossesse n'a permis de relever aucune donnée probante indiquant un risque accru d'issue indésirable de la grossesse; les données sur l'innocuité du traitement par le dolutégravir (DTG) pendant la grossesse continuent de faire l'objet d'une surveillance par l'intermédiaire du Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

L'emploi du dolutégravir et de la rilpivirine pendant la grossesse a fait l'objet d'une évaluation chez respectivement plus de 700 et 675 femmes dans le cadre du Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les données disponibles sur les humains tirées du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de dolutégravir ou de rilpivirine par rapport au taux habituel.

Le dolutégravir traverse facilement la barrière placentaire chez l'humain. Chez les femmes enceintes infectées par le VIH, les concentrations médianes (intervalle) de dolutégravir dans le cordon ombilical étaient 1,28 (de 1,21 à 1,28) fois plus élevées que les concentrations plasmatiques périphériques maternelles.

Les renseignements concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés sont insuffisants.

Selon des rapports prospectifs au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte portant sur plus de 700 expositions au dolutégravir pendant des grossesses (dont plus de 450 pendant le premier trimestre) ayant abouti à des naissances vivantes, le risque global d'anomalies congénitales associé au dolutégravir a été comparable aux taux habituels d'anomalies congénitales de 2,7 % et de 4,17 % observés dans le cadre de deux systèmes de surveillance de population (*Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* [MACDP] ayant décelé 2,72 cas d'anomalies par 100 naissances vivantes et *Texas Birth Defects Registry* [TBDR] ayant décelé 4,17 cas par 100 naissances vivantes). La prévalence des anomalies pour les naissances vivantes était de 3,5 % (IC à 95 % : de 2,0 % à 5,6 %) lorsque le traitement contenant du dolutégravir avait été administré au cours du premier trimestre et de 4,2 % (IC à 95 % : de 2,2 % à 7,2 %) lorsque le traitement contenant du dolutégravir avait été administré pendant le deuxième ou le troisième trimestre.

Selon des rapports prospectifs au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte portant sur plus de 675 expositions à la rilpivirine pendant des grossesses (dont plus de 495 pendant le premier trimestre) ayant abouti à des naissances vivantes, le risque global d'anomalies congénitales associé à la rilpivirine a été comparable aux taux habituels d'anomalies congénitales de 2,7 % et de 4,17 % observés respectivement dans le cadre du MACDP et du TBDR. La prévalence des anomalies pour les naissances vivantes était de 1,4 % (IC à 95 % : de 0,6 % à 2,9 %) et de 1,5 % (IC à 95 % : de 0,3 % à 4,5 %) lorsque le traitement à base de rilpivirine avait été administré pendant le premier trimestre et le deuxième ou troisième trimestre, respectivement.

Les études portant sur les effets toxiques sur la reproduction chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fonction reproductrice ni de tératogénicité ni aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, notamment aucune anomalie du tube neural. Des études sur la rilpivirine réalisées chez des rats et des lapins n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, aucun effet sur la fonction reproductrice ni de tératogénicité (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'emploi de la rilpivirine en association avec un traitement de fond a été évalué dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 19 femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, ainsi que pendant la période postpartum. Les données pharmacocinétiques montrent que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine utilisée dans le cadre d'un traitement antirétroviral était environ 30 % inférieure pendant la grossesse à celle observée pendant la période postpartum (6 à 12 semaines). La réponse virologique a été maintenue durant toute la période de l'étude. Aucune transmission de la mère à l'enfant n'a été observée chez les 10 nourrissons nés des mères qui ont terminé l'étude et dont le statut virologique pour le VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée pendant la grossesse et après l'accouchement. Aucun nouveau risque n'a été rapporté par rapport au profil d'innocuité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Grossesse et période postpartum](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH. De faibles quantités de dolutégravir passent dans le lait maternel humain. Dans le cadre d'une étude ouverte à répartition aléatoire dans laquelle on a administré un traitement à base de dolutégravir jusqu'à deux semaines après l'accouchement à des femmes enceintes infectées par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement, le rapport médian (intervalle) entre les concentrations de dolutégravir dans le lait maternel et les concentrations plasmatiques chez la mère était de 0,033 (de

0,021 à 0,050). On ignore si la rilpivirine est présente dans le lait maternel humain. On doit donc dire aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter si elles sont traitées par JULUCA.

### **7.1.3 Enfants**

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

### **7.1.4 Personnes âgées**

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'évaluation de l'innocuité de JULUCA chez des patients infectés par le VIH-1 qui présentaient une suppression virologique et qui sont passés de leur traitement antirétroviral en cours à l'association de dolutégravir et de rilpivirine est fondée sur les principales analyses de données groupées à la 48<sup>e</sup> semaine provenant de deux études ouvertes identiques, internationales et multicentriques : SWORD-1 et SWORD-2, incluant un suivi additionnel jusqu'à la 148<sup>e</sup> semaine. Pour obtenir des détails sur les effets indésirables survenus pendant les études sur EDURANT ou TIVICAY, veuillez consulter la monographie de chacun des produits.

Au total, 1 024 patients adultes infectés par le VIH-1 qui recevaient un traitement antirétroviral suppressif stable (comprenant 2 INTI [inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse] associé soit à un ITBI [inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase], soit à un INNTI [inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse] soit à un IP [inhibiteur de la protéase]) ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement. Les patients étaient répartis au hasard dans un rapport 1:1 pour poursuivre leur traitement antirétroviral alors en cours ou pour passer au traitement d'association par le dolutégravir et la rilpivirine une fois par jour (passage tôt). Les patients qui avaient été affectés initialement au groupe poursuivant son traitement antirétroviral en cours et qui présentaient toujours une suppression virologique à la 48<sup>e</sup> semaine sont passés à l'association dolutégravir et rilpivirine à la 52<sup>e</sup> semaine (passage tardif). Dans l'analyse des données groupées, jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine, le taux d'effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement était de 4 % chez les patients recevant l'association dolutégravir et rilpivirine une fois par jour et inférieur à 1 % chez les patients ayant poursuivi leur traitement antirétroviral. Jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine, les troubles psychiatriques étaient les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement, à un taux de 2 % chez les patients recevant l'association dolutégravir et rilpivirine et inférieur à 1 % chez les patients ayant poursuivi leur traitement antirétroviral. Dans l'analyse des données groupées, jusqu'à la 148<sup>e</sup> semaine, le taux d'effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement était de 8 %.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

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

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

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

Dans l'analyse des données groupées à la 148<sup>e</sup> semaine, des nausées et des céphalées (tous grades confondus) ont été observées chez 2 % des patients (respectivement n = 8 et n = 11) qui recevaient l'association dolutégravir et rilpivirine depuis le début de l'étude.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

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

Troubles généraux : fatigue

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, cholélithiase, hépatite

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition : appétit diminué

Troubles musculosquelettiques : myalgie, myosite

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence

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

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

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

### 8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

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

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

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

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

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

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	Dolutégravir et rilpivirine (n = 513) n (%)	Traitement antirétroviral alors en cours (n = 511) n (%)
Grades 3 et 4 (> 250 mg/dL)	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Hypophosphatémie		
Grade 2 (0,45 < 0,65 mmol/L)	44 (9 %)	79 (15 %)
Grade 3 et 4 (< 0,32 mmol/L)	3 (< 1 %)	11 (2 %)
Lipase		
Grade 2 (> 1,5 -3,0 x LSN)	25 (5 %)	24 (5 %)
Grades 3 et 4 (> 3,0 x LSN)	11 (2 %)	11 (2 %)

LSN = limite supérieure de la normale

Jusqu'à la 148<sup>e</sup> semaine, pour les sujets des groupes combinés du passage tôt à l'association dolutégravir et rilpivirine et du passage tardif à l'association dolutégravir et rilpivirine, la majorité des toxicités biochimiques survenues après le début de l'étude étaient de grade 1 ou 2, et les proportions des sujets qui présentaient des toxicités biochimiques de grade 3 ou 4 étaient de 4 % ou moins.

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

**Variations des taux de créatinine sérique :** Des augmentations des taux de créatinine sérique se sont produites au cours des quatre premières semaines de traitement par le dolutégravir et la rilpivirine et les valeurs sont demeurées stables jusqu'à la fin des 148 semaines de l'étude. Des variations moyennes (écart type) de 8,22 µmol/L (9,41) et de 9,86 µmol/L (10,40) par rapport aux valeurs initiales ont été respectivement observées après 48 semaines et 148 semaines de traitement. Ces variations sont liées à l'inhibition du transport actif et ne sont pas considérées comme pertinentes sur le plan clinique, car elles ne reflètent pas un changement dans le débit de filtration glomérulaire (voir [10.2 Pharmacodynamie, Effets sur la fonction rénale](#)).

Lors du traitement par le dolutégravir et la rilpivirine, de légères hausses de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées. Ces variations ne sont pas jugées pertinentes sur le plan clinique puisqu'elles reflètent vraisemblablement une compétition entre le dolutégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance commune (UGT1A1) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)).

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

#### **Effets sur la densité minérale osseuse**

La densité minérale osseuse moyenne a augmenté entre le début de l'étude et la 48<sup>e</sup> semaine chez les sujets qui sont passés d'un traitement antirétroviral contenant du fumarate de ténofovir disoproxil à l'association dolutégravir et rilpivirine (1,34 % pour la hanche totale et 1,46 % pour la colonne lombaire) comparativement à ceux qui ont poursuivi un traitement antirétroviral contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (0,05 % pour la hanche totale et 0,15 % pour la colonne lombaire,  $p = 0,014$  et  $p = 0,039$ , respectivement) dans le cadre d'une étude secondaire utilisant le test DEXA (absorptiométrie

à rayons X à double énergie). La densité minérale osseuse à la colonne lombaire a diminué de 5 % ou plus chez 2 % des sujets recevant JULUCA et 5 % des sujets qui ont poursuivi leur traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil. La portée clinique à long terme de ces variations de la densité minérale osseuse n'est pas connue.

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

### **Fonction surrénalienne**

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

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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

**Troubles hépatobiliaires :** insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité

**Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif :** arthralgie, myalgie

**Troubles rénaux et génito-urinaires :** syndrome néphrotique

**Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané :** réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères incluant le syndrome DRESS (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

**Analyses :** gain pondéral

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

*In vitro*, le dolutégravir a inhibé le transporteur de cation organique 2 (OCT2) du rein ( $CI_{50} = 1,93 \mu M$ ) ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1 ( $CI_{50} = 6,34 \mu M$ ) et MATE2-K ( $CI_{50} = 24,8 \mu M$ ). *In vivo*, le potentiel du dolutégravir à influencer sur le transport des substrats des MATE2-K est plutôt faible. *In vivo*, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine, en raison de son inhibition de l'OCT2. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de

médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 (p. ex., dofétilide, fampridine [aussi appelée dalfampridine] [voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)] et metformine) ou du MATE1 (voir le [Tableau 4](#)).

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

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

#### **Dolutégravir**

Le dolutégravir est métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 et, dans une certaine mesure, par la CYP3A. Le dolutégravir étant aussi un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la CYP3A4, de la glycoprotéine P et du BCRP *in vitro*, les médicaments qui exercent un effet inducteur sur ces enzymes et ces transporteurs peuvent provoquer une baisse des concentrations plasmatiques du dolutégravir et ainsi réduire l'effet thérapeutique de ce dernier.

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

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

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

#### **Rilpivirine**

La rilpivirine est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP3A; ainsi, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la CYP3A peuvent modifier la clairance de la rilpivirine (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'administration concomitante de rilpivirine et de médicaments inducteurs de la CYP3A peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine, ce qui pourrait réduire l'effet thérapeutique de celle-ci. L'administration concomitante de rilpivirine et de médicaments inhibiteurs de la CYP3A risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de la rilpivirine.

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

*Médicaments allongeant l'intervalle QT* : Chez des sujets en bonne santé, la rilpivirine à 75 mg une fois par jour (3 fois la dose contenue dans JULUCA) et à 300 mg une fois par jour (12 fois la dose contenue dans JULUCA) a allongé l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (voir la section [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets sur l'électrocardiogramme](#)). Il convient d'envisager des solutions de rechange à JULUCA en cas d'administration concomitante avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes.

#### **Interactions médicamenteuses établies ou possibles**

Des interactions établies et théoriques avec certains antirétroviraux et médicaments non antirétroviraux sont indiquées au [Tableau 4](#). La liste des médicaments de ce tableau n'est pas exhaustive. Les recommandations sont fondées sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur des

interactions possibles ou prévisibles en raison de l'ampleur prévue de l'interaction ou du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

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

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

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir, de la rilpivirine ou du médicament concomitant*	Commentaire d'ordre clinique
Dexaméthasone (à action générale, sauf dans le cas où une seule dose est administrée)	Rilpivirine ↓ Dolutégravir ↔	L'administration concomitante est contre-indiquée, sauf dans le cas où une seule dose est administrée.
Analgésiques narcotiques : méthadone <sup>b</sup>	Effet du dolutégravir : Méthadone ↔ Effet de la rilpivirine : R(-), S(+) méthadone ↓	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, il est recommandé d'exercer une surveillance clinique, car il peut être nécessaire d'ajuster le traitement d'entretien par la méthadone chez certains patients.
Antifongiques azolés : kétoconazole <sup>†</sup> fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↑ Kétoconazole ↓	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Antibiotiques de type macrolide ou kétolide : clarithromycine érythromycine téolithromycine	Dolutégravir ↔ Rilpivirine ↑	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

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

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

<sup>b</sup> Voir les Tableaux 5 à 8 pour connaître l'ampleur de l'interaction.

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

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

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

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

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de dolutégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C <sub>r</sub> ou C <sub>24</sub>	ASC	C <sub>max</sub>
Maalox®	50 mg dose unique	16	0,26 (de 0,21 à 0,31)	0,26 (de 0,22 à 0,32)	0,28 (de 0,23 à 0,33)
Maalox® 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	16	0,70 (de 0,58 à 0,85)	0,74 (de 0,62 à 0,90)	0,82 (de 0,69 à 0,98)
Carbonate de calcium 1 200 mg, administration simultanée (à jeun)	50 mg dose unique	12	0,61 (de 0,47 à 0,80)	0,61 (de 0,47 à 0,80)	0,63 (de 0,50 à 0,81)
Carbonate de calcium 1 200 mg, administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,08 (de 0,81 à 1,42)	1,09 (de 0,84 à 1,43)	1,07 (de 0,83 à 1,38)
Carbonate de calcium 1 200 mg, 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	11	0,90 (de 0,68 à 1,19)	0,94 (de 0,72 à 1,23)	1,00 (de 0,78 à 1,29)
Fumarate ferreux 324 mg, administration simultanée (à jeun)	50 mg dose unique	11	0,44 (de 0,36 à 0,54)	0,46 (de 0,38 à 0,56)	0,43 (de 0,35 à 0,52)
Fumarate ferreux 324 mg, administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,00 (de 0,81 à 1,23)	0,98 (de 0,81 à 1,20)	1,03 (de 0,84 à 1,26)
Fumarate ferreux 324 mg, 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	10	0,92 (de 0,74 à 1,13)	0,95 (de 0,77 à 1,15)	0,99 (de 0,81 à 1,21)
Multivitamines Un comprimé, 1 fois par jour	50 mg dose unique	16	0,68 (de 0,56 à 0,82)	0,67 (de 0,55 à 0,81)	0,65 (de 0,54 à 0,77)
Oméprazole 40 mg, 1 fois par jour	50 mg dose unique	12	0,95 (de 0,75 à 1,21)	0,97 (de 0,78 à 1,20)	0,92 (de 0,75 à 1,11)
Prednisone 60 mg, 1 fois par jour avec diminution graduelle	50 mg 1 fois par jour	12	1,17 (de 1,06 à 1,28)	1,11 (de 1,03 à 1,20)	1,06 (de 0,99 à 1,14)
Rifampicine <sup>a</sup> 600 mg, 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour <sup>a</sup>	11	0,28 (de 0,23 à 0,34)	0,46 (de 0,38 à 0,55)	0,57 (de 0,49 à 0,65)

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> N (nombre maximal de patients avec données) pour une ASC<sub>(0-∞)</sub> = 15

<sup>c</sup> ASC<sub>(0-dernière)</sub>

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

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de rilpivirine	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de la rilpivirine avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C <sub>min</sub>	ASC	C <sub>max</sub>
Acétaminophène 500 mg, dose unique	150 mg 1 fois par jour <sup>a</sup>	16	1,26 (de 1,16 à 1,38)	1,16 (de 1,10 à 1,22)	1,09 (de 1,01 à 1,18)
Atorvastatine 40 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour <sup>a</sup>	16	0,90 (de 0,84 à 0,96)	0,90 (de 0,81 à 0,99)	0,91 (de 0,79 à 1,06)
Chlorzoxazone 500 mg, dose unique prise 2 heures après la rilpivirine	150 mg 1 fois par jour <sup>a</sup>	16	1,18 (de 1,09 à 1,28)	1,25 (de 1,16 à 1,35)	1,17 (de 1,08 à 1,27)
Éthinylœstradiol- noréthindrone 0,035 mg, 1 fois par jour/ 1 mg, 1 fois par jour	25 mg 1 fois par jour	15	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>
Famotidine 40 mg, dose unique prise 12 heures avant la rilpivirine	150 mg, dose unique <sup>a</sup>	24	n.d.	0,91 (de 0,78 à 1,07)	0,99 (de 0,84 à 1,16)
Famotidine 40 mg, dose unique prise 2 heures avant la rilpivirine	150 mg, dose unique <sup>a</sup>	23	n.d.	0,24 (de 0,20 à 0,28)	0,15 (de 0,12 à 0,19)
Famotidine 40 mg, dose unique prise 4 heures après la rilpivirine	150 mg, dose unique <sup>a</sup>	24	n.d.	1,13 (de 1,01 à 1,27)	1,21 (de 1,06 à 1,39)
Kétoconazole 400 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour <sup>b</sup>	15	1,76 (de 1,57 à 1,97)	1,49 (de 1,31 à 1,70)	1,30 (de 1,13 à 1,48)
Méthadone de 60 à 100 mg, 1 fois par jour, dose personnalisée	25 mg 1 fois par jour	12	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>
Oméprazole 20 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour <sup>a</sup>	16	0,67 (de 0,58 à 0,78)	0,60 (de 0,51 à 0,71)	0,60 (de 0,48 à 0,73)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	25 mg 1 fois par jour	18	0,52 (de 0,46 à 0,59)	0,58 (de 0,52 à 0,65)	0,69 (de 0,62 à 0,76)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	18	0,93 (de 0,85 à 1,01)	1,16 (de 1,06 à 1,26)	1,43 (de 1,30 à 1,56)
			(par rapport à la rilpivirine à une dose de 25 mg une fois par jour en monothérapie)		
Rifampicine 600 mg, 1 fois par jour	150 mg 1 fois par jour <sup>a</sup>	16	0,11 (de 0,10 à 0,13)	0,20 (de 0,18 à 0,23)	0,31 (de 0,27 à 0,36)
Sildénafil 50 mg, dose unique	75 mg 1 fois par jour <sup>a</sup>	16	1,04 (de 0,98 à 1,09)	0,98 (de 0,92 à 1,05)	0,92 (de 0,85 à 0,99)

IC = intervalle de confiance; n = nombre maximal de patients avec données; n.d. = non disponible; ↔ = aucune variation  
<sup>a</sup> Cette étude sur les interactions a été effectuée en utilisant une dose de rilpivirine supérieure à la dose recommandée (25 mg, 1 fois par jour) afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.  
<sup>b</sup> Comparaison en fonction de témoins historiques

## 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

Au cours d'un essai de détermination de la dose avec répartition aléatoire, on a observé chez des sujets infectés par le VIH-1 traités par le dolutégravir en monothérapie une activité antivirale rapide et proportionnelle à la dose, se traduisant par des baisses moyennes du taux d'ARN du VIH-1 de 1,5, de 2,0 et de 2,5  $\log_{10}$  pour le dolutégravir administré à 2 mg, à 10 mg et à 50 mg, 1 fois par jour, respectivement, entre le début et le 11<sup>e</sup> jour de l'essai. Cette réponse antivirale a été maintenue pendant 3 à 4 jours après la prise de la dernière dose dans le groupe recevant la dose de 50 mg.

### Effets sur l'électrocardiogramme

#### Dolutégravir

Dans le cadre d'un essai avec répartition aléatoire, permutation et contrôle par placebo, 42 sujets en santé ont reçu par voie orale en doses uniques un placebo, du dolutégravir à 250 mg en suspension (exposition environ 3 fois supérieure à celle d'une dose quotidienne de 50 mg à l'état d'équilibre) et

de la moxifloxacine (400 mg, témoin actif) en ordre aléatoire. Le dolutégravir n'a pas allongé l'intervalle QTc pendant 24 heures après la prise de la dose. Après ajustement initial et en fonction du placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc corrigé selon la méthode Fridericia (QTcF) a été de 1,99 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 4,53 ms).

### Rilpivirine

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

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

### Effets sur la fonction rénale

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

### 10.3 Pharmacocinétique

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

**Tableau 9 Propriétés pharmacocinétiques des composants de JULUCA**

	Dolutégravir	Rilpivirine
<b>Absorption</b>		
ASC <sub>r</sub> <sup>a</sup> (ng.h/mL)	68 166,3 (24,4)	3349,4 (36,5)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	3703,3 (17,5)	100,1 (33,6)
T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	3,0 (0,5 – 6,0)	4,0 (1,0 – 9,0)
Effet d'un repas à teneur modérée en matières grasses (comparativement à l'état à jeun) sur l'ASC (%) <sup>c</sup>	187,5 (154,7 à 227,4)	157,1 (123,6 – 199,8)

	<b>Dolutégravir</b>	<b>Rilpivirine</b>
Effet d'un repas à teneur modérée en matières grasses (comparativement à l'état à jeun) sur la C <sub>max</sub> (%) <sup>c</sup>	174,9 (140,3 – 218,1)	189,1 (133,9 – 266,9)
Effet d'un repas riche en matières grasses (comparativement à l'état à jeun)	Non évalué <sup>d</sup>	
<b>Distribution</b>		
% de liaison aux protéines plasmatiques humaines	~99	~99
Sources de données sur la liaison aux protéines	<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>
Rapport sang:plasma	0,5	0,7
<b>Métabolisme</b>		
Principales voies de métabolisme	UGT1A1 CYP3A (mineure)	CYP3A
<b>Élimination</b>		
Principale voie d'élimination	Métabolisme	Métabolisme
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>a</sup>	15,0 (19,2 %)	59,2 (45,7)
% de la dose excrétée au total sous forme de <sup>14</sup> C (médicament inchangé) dans l'urine <sup>e</sup>	31 (< 1)	6,5 (< 1)
% de la dose excrétée au total sous forme de <sup>14</sup> C (médicament inchangé) dans les fèces <sup>e</sup>	64 (53)	85 (25)

<sup>a</sup> Moyenne arithmétique (CV en %) après l'administration d'une dose unique avec un repas à teneur modérée en matières grasses (voir la section [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)). Repas à teneur modérée en matières grasses [~625 kcal : 125 kcal de protéines (20 %), 300 kcal de glucides (48 %) et 200 kcal de matières grasses (32 %)]. ASCT – ASC<sub>0-120</sub> pour le dolutégravir et ASC<sub>0-264</sub> pour la rilpivirine.

<sup>b</sup> Médiane après l'administration d'une dose unique avec un repas à teneur modérée en matières grasses (voir la section [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

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

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

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

Le comprimé JULUCA pris avec un repas à teneur modérée en matières grasses [environ 625 kcal, 32 % de matières grasses] est bioéquivalent aux comprimés de dolutégravir à 50 mg et de rilpivirine à 25 mg administrés ensemble avec un repas (voir la section [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

**Absorption :** Après administration orale de JULUCA avec un repas à teneur modérée en matières grasses, le dolutégravir est absorbé en un T<sub>max</sub> médian de 3 heures et la rilpivirine, dans un T<sub>max</sub> médian de 4 heures (voir la section [14.2 ÉTUDES CLINIQUES, Études de biodisponibilité comparatives](#)).

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

### Effet des aliments sur l'absorption orale

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

Administré en dose unique sous la forme de comprimés TIVICAY - la consommation d'aliments augmente le degré d'absorption du dolutégravir et ralentit sa vitesse d'absorption. La biodisponibilité du

dolutégravir dépend du contenu du repas : les repas à teneurs faible, modérée et élevée en matières grasses ont augmenté l'ASC<sub>(0-∞)</sub> du dolutégravir de 33 %, de 41 % et de 66 %, et sa C<sub>max</sub> de 46 %, de 52 % et de 67 %, et a prolongé le T<sub>max</sub>, qui était de 2 heures à l'état à jeun, jusqu'à 3, 4 et 5 heures, respectivement. Ces augmentations ne sont pas significatives sur le plan clinique.

Administrée en dose unique sous la forme de comprimés EDURANT- l'exposition à la rilpivirine était inférieure d'environ 40 % lorsqu'elle était prise à jeun comparativement à une prise avec un repas à teneur calorique standard (533 kcal) ou un repas riche en matières grasses et en calories (928 kcal). Lorsque la rilpivirine n'était administrée qu'avec une boisson nutritive riche en protéines, l'exposition était de 50 % moins élevée que lorsqu'elle était prise avec un repas. Par conséquent, pour une exposition optimale, EDURANT doit être pris avec un repas (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

#### **Liquide céphalorachidien (LCR)**

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

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

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

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

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

## Populations et états pathologiques particuliers

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

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

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

### **Grossesse et allaitement :**

#### **Grossesse et période postpartum**

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

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

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

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

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

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

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

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

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Dolutégravir

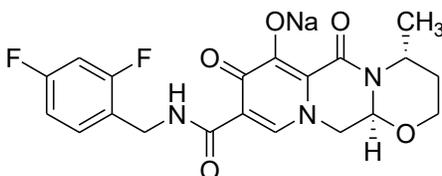
##### Substance pharmaceutique

Nom propre : dolutégravir sodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$   
441,36 g/mol

Formule de structure :



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

#### Rilpivirine

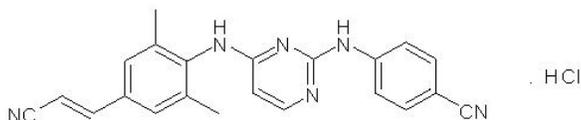
##### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de rilpivirine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$   
402,88 g/mol

Formule de structure :



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

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

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

## Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes ayant une charge virale stable ou présentant une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL)

### Données démographiques et méthodologie

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

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

Dans l'analyse des données groupées, 54 %, 26 % et 20 % des patients recevaient au départ un INNTI, un IP ou un ITBI, respectivement, comme agent de base avant la répartition aléatoire. Les caractéristiques démographiques initiales et les classes d'agents de base étaient répartis de manière similaire entre les groupes de traitement (voir le [Tableau 9](#)).

**Tableau 9** Résumé des caractéristiques initiales pour les études SWORD-1 (201636), SWORD-2 (201637) et les données groupées (population ITT-E)

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

	SWORD-1		SWORD-2		DONNÉES GROUPEES	
	DTG + RPV	Traitement antirétroviral en cours	DTG + RPV	Traitement antirétroviral en cours	DTG + RPV	Traitement antirétroviral en cours
	N = 252 (%)	N = 256 (%)	N = 261 (%)	N = 255 (%)	N = 513 (%)	N = 511 (%)
<b>Catégorie selon la classification des CDC</b>						
A :	203 (81)	198 (77)	197 (75)	187 (73)	400 (78)	385 (75)
B :	20 (8)	35 (14)	35 (13)	33 (13)	55 (11)	68 (13)
C :	29 (12 %)	23 (9 %)	29 (11 %)	34 (13 %)	58 (11 %)	57 (11 %)

### Résultats des études

La principale analyse des données groupées a montré que l'association dolutégravir et rilpivirine est non inférieure au traitement antirétroviral en cours, 95 % des patients des deux groupes de traitement ayant atteint un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine selon l'algorithme Snapshot, le principal paramètre d'évaluation [population ITT-E (voir le [Tableau 10](#))].

Le principal paramètre d'évaluation et d'autres résultats (incluant les résultats obtenus selon les covariables initiales clés) pour les données groupées des études SWORD-1 et SWORD-2 sont présentés au [Tableau 10](#).

**Tableau 10 Résultats virologiques observés à la 48<sup>e</sup> semaine des études avec répartition aléatoire (algorithme Snapshot, population ITT-E)**

	Données groupées des études SWORD-1 et SWORD-2	
	Dolutégravir et rilpivirine (N = 513) n (%)	Traitement antirétroviral en cours (N = 511) n (%)
<b>Taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL</b>	(486/513) 95 %	(485/511) 95 %
<b>Différence entre les traitements*</b>	-0,2 % (IC à 95 % : de -3,0 % à 2,5 %)	
<b>Non-réponse virologique<sup>†</sup></b>	3 (< 1 %)	6 (1 %)
<u>Raisons</u>		
Données durant la fenêtre de l'analyse non < 50 copies/mL	0	2 (< 1 %)
Abandon pour manque d'efficacité	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Abandon pour d'autres motifs avec une charge virale non < 50 copies/mL	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Changement de traitement antirétroviral	0	1 (< 1 %)
<b>Absence de données virologiques pour la fenêtre temporelle de 48 semaines</b>	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Raisons</u>		

	Données groupées des études SWORD-1 et SWORD-2	
	Dolutégravir et rilpivirine (N = 513) n (%)	Traitement antirétroviral en cours (N = 511) n (%)
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour d'autres raisons**	7 (1 %)	16 (3 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	0	1 (< 1 %)
<b>ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL en fonction des covariables initiales</b>		
	n / N (%)	n / N (%)
<b>N<sup>bre</sup> de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 350	51/58 (88 %)	46/52 (88 %)
≥ 350	435/455 (96 %)	439/459 (96 %)
<b>Classes d'agents de base au début de l'étude</b>		
ITBI	99/105 (94 %)	92/97 (95 %)
INNTI	263/275 (96 %)	265/278 (95 %)
IP	124/133 (93 %)	128/136 (94 %)
<b>Sexe</b>		
Hommes	375/393 (95 %)	387/403 (96 %)
Femmes	111/120 (93 %)	98/108 (91 %)
<b>Race</b>		
Blanche	395/421 (94 %)	380/400 (95 %)
Afro-américaine/descendance africaine/autre	91/92 (99 %)	105/111 (95 %)
<b>Âge (ans)</b>		
< 50	350/366 (96 %)	348/369 (94 %)
≥ 50	136/147 (93 %)	137/142 (96 %)

\* Différence entre les traitements [(dolutégravir et rilpivirine)–traitement antirétroviral en cours] ajustée en fonction des facteurs de stratification initiaux et évaluée en utilisant une marge de non-infériorité de -8 % (population en intention de traiter exposée).

† La non-infériorité de l'association DTG et RPV par rapport au traitement antirétroviral en cours dans la proportion de patients classés comme n'ayant pas de réponse virologique a été démontrée en utilisant une marge de non-infériorité de 4 %.

Différence ajustée (IC à 95 %) -0,6 (de -1,7 à 0,6).

\*\* Les autres raisons peuvent comprendre : retrait du consentement, perte de vue pendant le suivi, déménagement, écart par rapport au protocole.

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

À la 148<sup>e</sup> semaine des études groupées SWORD-1 et SWORD-2, 84 % des sujets qui recevaient l'association dolutégravir et rilpivirine depuis le début de l'étude affichaient un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL selon l'algorithme Snapshot. Chez les sujets qui avaient initialement poursuivi leur traitement antirétroviral en cours et qui sont passés à l'association dolutégravir et rilpivirine à la 52<sup>e</sup> semaine, 90 % affichaient un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL à la 148<sup>e</sup> semaine selon l'algorithme Snapshot, ce qui se comparait au taux de réponse (89 %) observé à la 100<sup>e</sup> semaine (période d'exposition similaire) chez les sujets qui recevaient l'association dolutégravir et rilpivirine depuis le début de l'étude.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

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

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

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

**Tableau 12 Résumé des données comparatives de biodisponibilité pour le dolutégravir**

<b>Dolutégravir (1 x 50 mg) REPAS À TENEUR MODÉRÉE EN MATIÈRES GRASSES D'après des données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique<sup>5</sup> Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	63 583,4 65 510,8 (24)	61 265,4 63 225,3 (26)	103,8	(de 101,1 à 106,6)
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	64 967,8 66 881,9 (24)	62 654,9 64 606,8 (25)	103,7	(de 101,0 à 106,4)
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	3646,0 3703,3 (17)	3473,9 3534,4 (19)	105,0	(de 102,2 à 107,8)
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	3,0 (0,5, 6,0)	3,0 (0,5, 8,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	14,8 (21)	15,1 (21)		

<sup>1</sup> JULUCA (dolutégravir à 50 mg et rilpivirine à 25 mg) en comprimés d'association à dose fixe

<sup>2</sup> TIVICAY (50 mg de dolutégravir) et EDURANT (rilpivirine à 25 mg) en comprimés administrés en concomitance

<sup>3</sup> Valeur exprimée sous forme de médiane (plage)

<sup>4</sup> Valeur exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

<sup>5</sup> Moyenne géométrique corrigée

**Tableau 13 Résumé des données comparatives de biodisponibilité pour la rilpivirine**

<p style="text-align: center;"><b>Rilpivirine (1 x 25 mg) REPAS À TENEUR MODÉRÉE EN MATIÈRES GRASSES D'après des données mesurées</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Moyenne géométrique<sup>7</sup> Moyenne arithmétique (CV en %)</b></p>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72</sub> (ng.h/mL)	2016,6 2125,7 (31)	1834,8 1948,9 (35)	109,9	(de 103,7 à 116,5)
ASC <sub>i</sub> (ng.h/mL)	3248,0 <sup>5</sup>	2,932,5 <sup>5</sup>	110,8	(de 104,5 à 117,4)
	3254,4 <sup>6</sup> 3521,1 (40)	2936,0 <sup>6</sup> 3183,8 (41)	110,8	(de 104,6 à 117,5)
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	93,3 100,1 (34)	83,0 88,4 (34)	112,4	(de 104,7 à 120,7)
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	4,0 (1,0, 9,0)	4,0 (1,5, 9,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	55,8 (39)	56,9 (44)		

<sup>1</sup> JULUCA (dolutégravir à 50 mg et rilpivirine à 25 mg) en comprimés d'association à dose fixe

<sup>2</sup> TIVICAY (dolutégravir à 50 mg) et EDURANT (rilpivirine à 25 mg) en comprimés administrés en concomitance

<sup>3</sup> Valeur exprimée sous forme de médiane (plage)

<sup>4</sup> Valeur exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

<sup>5</sup> Pour l'ASC<sub>i</sub>, 1 sujet a été exclu des deux périodes en raison d'un résultat "non établi" dans le groupe de traitement de référence; dans une analyse de soutien distinct, le traitement de référence ASC(0-∞) de ce sujet a été inclus

<sup>6</sup> Moyenne géométrique corrigée

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité antivirale en culture cellulaire

Le dolutégravir a exercé une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage, et sa CE<sub>50</sub> moyenne s'est établie entre 0,51 nM et 2,1 nM dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) et les cellules MT-4.

Dans des CMSP infectées par une gamme de 24 isolats cliniques de VIH-1 (du groupe M [variants A, B, C, D, E, F et G] et du groupe O) et 3 isolats cliniques de VIH-2, la moyenne géométrique de la CE<sub>50</sub> pour le dolutégravir s'est établie à 0,20 nM (0,02 à 2,14 nM) pour les isolats de VIH-1, tandis qu'elle a été de 0,18 nM (0,09 à 0,61 nM) dans le cas du VIH-2.

La rilpivirine a exercé une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage dans une lignée de lymphocytes T en présence d'une infection aiguë, la CE<sub>50</sub> médiane pour le VIH-1/IIIB étant de 0,73 nM (0,27 ng/mL).

La rilpivirine a également exercé une activité antivirale contre un large éventail d'isolats primaires du groupe M du VIH-1 (variants A, B, C, D, F, G et H) avec des valeurs de CE<sub>50</sub> médianes allant de 0,07 à 1,01 nM et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de CE<sub>50</sub> allant de 2,88 à 8,45 nM.

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

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

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

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

### **Effet du sérum humain et des protéines sériques**

D'après les résultats d'essais *in vitro*, la  $CE_{50}$  du dolutégravir varierait par un facteur de 75 en présence de sérum humain pur (résultat fondé sur l'extrapolation) et, dans les cultures de CMSP, la  $CE_{90}$  corrigée pour les protéines sériques ( $CE_{90}$ -CP) a été évaluée à 0,064 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de dolutégravir de 50 mg à des patients n'ayant jamais reçu d'ITBI, le creux plasmatique du dolutégravir, de 1,20 µg/mL, était 19 fois plus élevé que la  $CE_{90}$ -CP estimée.

### **Résistance *in vitro***

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

Les souches résistant à la rilpivirine ont été sélectionnées dans des cultures cellulaires provenant d'abord de souches de VIH-1 de type sauvage d'origines et de variants différents ainsi que de souches de VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés le plus fréquemment observées comprenaient les suivantes : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I. La résistance à la rilpivirine était considérée comme présente lorsque la valeur de l'expression génétique selon la  $CE_{50}$  était supérieure au seuil biologique défini dans l'essai.

### **Résistance *in vivo***

En tout, selon l'ensemble des données groupées provenant des études SWORD-1 et SWORD-2, 11 sujets recevant l'association dolutégravir et rilpivirine ont eu un échec virologique confirmé entre le début des études et la 148<sup>e</sup> semaine.

Entre le début des études et la 48<sup>e</sup> semaine, selon les données comparatives, 2 sujets recevant l'association dolutégravir et rilpivirine et 2 sujets poursuivant le traitement antirétroviral en cours ont eu un échec virologique confirmé. Les 2 sujets du groupe dolutégravir-rilpivirine présentaient des substitutions de résistance décelables au moment du rebond. Un sujet avait la substitution K101K/E associée à la résistance aux INNTI sans baisse de sensibilité à la rilpivirine (facteur de variation : 0,75) à

la 36<sup>e</sup> semaine, n'avait aucune substitution associée à la résistance aux ITBI ni de sensibilité réduite au dolutégravir (facteur de variation : moins de 2) et avait un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL à la visite de retrait. L'autre sujet avait la substitution G193E associée à la résistance au dolutégravir au départ (par séquençage exploratoire d'ADN proviral archivé du VIH) et à la 24<sup>e</sup> semaine (par séquençage classique) sans baisse de sensibilité au dolutégravir (facteur de variation : 1,02) à la 24<sup>e</sup> semaine. On n'a pas observé de substitutions associées à une résistance chez les 2 autres sujets des groupes de comparaison ayant continué de recevoir leur traitement antirétroviral en cours.

Selon les analyses des données groupées, entre la 48<sup>e</sup> semaine et la 148<sup>e</sup> semaine, un échec virologique a été confirmé à un certain moment chez 9 sujets additionnels qui recevaient l'association dolutégravir et rilpivirine. Les résultats des épreuves de résistance étaient disponibles pour 8 de ces 9 sujets; chez 6 de ces 8 sujets, des résultats ont été obtenus après le début de l'étude et des substitutions associées à la résistance aux INNTI ont été observées à l'échec virologique. Ces 6 sujets sont décrits en détail ci-dessous.

**Quatre sujets recevant l'association dolutégravir et rilpivirine depuis le début de l'étude :** À la 88<sup>e</sup> semaine, un sujet avait l'association de substitutions E138E/A associée à la résistance aux INNTI sans baisse de la sensibilité à la rilpivirine (facteur de variation = 1,6) et un deuxième sujet avait la substitution K103N avec un facteur de variation de 5,2 pour la rilpivirine. Aucun sujet n'avait de substitution associée à une résistance aux ITBI ou une baisse de sensibilité au dolutégravir. À la 100<sup>e</sup> semaine, un troisième sujet présentant les substitutions K101E et E138A associées à la résistance aux INNTI au départ avait M230M/L en plus de K101E et de E138A avec un facteur de variation de 31 pour la rilpivirine. Les épreuves de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase n'ont pas été concluantes à l'échec virologique. À la 112<sup>e</sup> semaine, un quatrième sujet avait l'association M230M/L avec un facteur de variation de 2 pour la rilpivirine et les substitutions polymorphiques associées à une résistance aux ITBI E157Q, G193E et T97T/A au départ; à l'échec virologique, E157Q et G193E étaient toujours présentes, alors que T97T/A n'était plus observée et qu'il n'y avait aucune baisse de sensibilité au dolutégravir (facteur de variation = 1,5).

**Deux sujets recevant l'association dolutégravir et rilpivirine depuis la 52<sup>e</sup> semaine :** À la 64<sup>e</sup> semaine, un sujet avait les substitutions N155H et G163/R sur le gène de l'intégrase au départ et seulement l'association polymorphique V151/V sur le gène de l'intégrase à l'échec virologique et aucune résistance aux INNTI. L'épreuve du phénotype intégrase n'a pas été concluante pour ce sujet et l'ARN du VIH-1 était inférieur à 50 copies par mL à la visite de retrait. À la 136<sup>e</sup> semaine, un deuxième sujet avait des substitutions E138A et L100L/I associées à la résistance aux INNTI avec un facteur de variation de 4,1 pour la rilpivirine; l'épreuve de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase n'a pas été concluante à l'échec virologique.

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

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

### **Résistance croisée**

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

substitutions au niveau E138/G140/Q148 a réduit la sensibilité au dolutégravir par un facteur supérieur à 2 (plage : de 2,5 à 21 fois par rapport à la référence).

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

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

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

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

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

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

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

thyroïde et l'hypophyse (rat), le rein (souris, chien), le système hématopoïétique (souris, rat, chien) et le système de coagulation (rat).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

Le potentiel carcinogène de la rilpivirine a été évalué par administration orale (gavage) chez la souris et le rat pendant des périodes atteignant 104 semaines. Des doses quotidiennes de 20, de 60 et de 160 mg/kg ont été administrées à des souris, et des doses de 40, de 200, de 500 et de 1 500 mg/kg/jour ont été administrées à des rats. Une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée à la fois chez la souris et le rat. Une augmentation de la fréquence des adénomes et/ou des carcinomes des cellules folliculaires de la glande thyroïde a été observée chez le rat. L'administration de rilpivirine n'a pas causé d'augmentation statistiquement significative de la fréquence d'autres néoplasmes bénins ou malins chez la souris ou le rat. Les observations hépatocellulaires chez la souris et le rat sont considérées comme propres aux rongeurs et associées à l'induction des enzymes hépatiques. Il n'existe pas de mécanisme similaire chez l'humain; par conséquent, ces tumeurs ne sont pas pertinentes pour les humains. Les observations intéressant les cellules folliculaires sont considérées comme propres au rat et associées à l'augmentation de la clairance de la thyroxine et ne sont donc pas pertinentes pour l'humain. Aux doses les plus faibles testées dans le cadre des études de carcinogénicité, l'exposition générale à la rilpivirine (basée sur l'ASC) a été 21 fois (souris) et 3 fois (rat) celle observée chez l'humain à la dose recommandée (25 mg une fois par jour).

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

#### **Grossesse**

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

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

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

### **Fertilité**

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

Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été associé à la rilpivirine administrée à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour, dose qui s'est révélée toxique chez la mère. Cette dose correspond à une exposition environ 40 fois supérieure à celle chez l'être humain à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

## **17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE**

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

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr **JULUCA**

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **JULUCA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **JULUCA**.

#### **Pour quoi utilise-t-on JULUCA?**

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

#### **Comment JULUCA agit-il?**

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

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

#### **Quels sont les ingrédients de JULUCA?**

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

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

#### **JULUCA est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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

#### **Ne pas utiliser JULUCA si :**

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

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

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre JULUCA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

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

**Autres mises en garde :**

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec JULUCA :**

- la metformine, utilisée pour traiter le diabète;
- des antiacides pour traiter une indigestion et des brûlures d'estomac, ou des laxatifs, ou encore d'autres produits qui contiennent de l'aluminium et/ou du carbonate de calcium, du magnésium ou des médicaments tamponnés;
  - La prise d'antiacides peut empêcher l'absorption de JULUCA par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament.
  - JULUCA doit être pris au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'un antiacide.
- des suppléments de calcium et de fer (non antiacides);
  - La prise de ces suppléments peut empêcher l'absorption de JULUCA par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament.
  - Les suppléments contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps que JULUCA avec un repas.
  - Autrement, JULUCA doit être pris au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise de ces suppléments.
- la famotidine, la cimétidine, la nizatidine et la ranitidine (antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>) pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac;
  - Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> peuvent empêcher l'absorption de JULUCA par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament.
  - JULUCA doit être pris au moins 4 heures avant ou 12 heures après la prise d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>.
- la rifabutine pour traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose;
  - Si vous prenez de la rifabutine, votre professionnel de la santé devra également vous administrer une dose d'Edurant (rilpivirine).
  - Votre professionnel de la santé vous donnera des conseils sur la façon de prendre la rifabutine avec JULUCA.
- la clarithromycine, l'érythromycine, des antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes;
- la méthadone, un médicament utilisé pour traiter le sevrage et la dépendance aux narcotiques;
- l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI]) pour traiter l'infection par le VIH;
- tout autre médicament pour traiter l'infection par le VIH.

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

### **Comment prendre JULUCA :**

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

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

### **Dose habituelle :**

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

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

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de JULUCA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

**Dose oubliée :**

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

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

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez JULUCA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

- Maux de tête
- Diarrhée

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

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
Insuffisance hépatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• résultats extrêmement élevés des tests sanguins relatifs au foie</li> <li>• jaunissement de la peau et du blanc des yeux</li> <li>• urine foncée ou ayant la couleur du thé</li> <li>• selles de couleur pâle</li> <li>• nausées/vomissements</li> <li>• perte d'appétit</li> <li>• douleur, mal ou sensibilité du côté droit, sous les côtes</li> </ul>		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

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

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

Mise au rebut de façon appropriée :

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

**Pour en savoir plus sur JULUCA :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.viivhealthcare.ca](http://www.viivhealthcare.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-393-8448.

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

Dernière révision : 5 juillet 2023

©2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

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