

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Juluca 50 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Dosi dimenticate

Se il paziente dimentica una dose di Juluca, il paziente deve prendere Juluca con un pasto appena possibile, solo se mancano più di 12 ore all'assunzione della dose successiva prevista. Se la dose successiva prevista è all'interno delle 12 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata ma semplicemente riprendere la dose usuale al tempo previsto.

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

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Gravidanza

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

Modo di somministrazione

Uso orale

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

4.3 Controindicazioni

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

Co-somministrazione con i seguenti medicinali:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trasmissione dell'HIV

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

Reazioni di ipersensibilità

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

Effetti cardiovascolari

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

Infezioni opportunistiche

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

Osteonecrosi

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

Pazienti con epatite cronica B o C

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

Interazioni con altri medicinali

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

Juluca non deve essere co-somministrato contemporaneamente agli antagonisti dei recettori H₂. Si raccomanda che questi medicinali vengano somministrati 12 ore prima o 4 ore dopo Juluca (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

Gravidanza

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di dolutegravir e rilpivirina

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

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

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

La co-somministrazione di Juluca e medicinali che inibiscono il CYP3A può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (vedere Tabella 1).

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

Effetto di dolutegravir e rilpivirina sulla farmacocinetica di altri medicinali

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

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

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

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

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

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore *Multi Antimicrobial Extrusion Protein* (MATE-2K) con un $IC_{50} < 2,7$ nM. Attualmente non sono note le implicazioni cliniche di questi risultati.

Tabella delle interazioni

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

(aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione verso tempo come “AUC”, concentrazione massima osservata come “ C_{max} ”, concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come “ C_{τ} ”).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1: Interazioni farmacologiche

Medicinali per area terapeutica	Interazione cambiamento nella media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Principi attivi antivirali		
Tenofovir disoproxil / Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Tenofovir ↔		
Tenofovir disoproxil / Rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Tenofovir alafenamide / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Tenofovir alafenamide / Rilpivirina ¹	Rilpivirina ↔	
Lamivudina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Lamivudina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	
Entecavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Entecavir/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	
Boceprevir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
	Boceprevir ↔ (controlli storici).	
Boceprevir/ Rilpivirina	Rilpivirina ↑ (Non studiata, inibizione degli enzimi CYP3A).	
Daclatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Daclatasvir/ Rilpivirina	Daclatasvir ↔ Rilpivirina ↔	

<p>Simeprevir/ Dolutegravir</p> <p>Simeprevir/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>Rilpivirina ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25% C_{max} ↔</p> <p>Simeprevir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10%</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Sofosbuvir / Dolutegravir¹</p> <p>Sofosbuvir / Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiato)</p> <p>Rilpivirina ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21%</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutegravir¹</p> <p>Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina ↔ AUC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3%</p> <p>Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% C_{max} ↓ 4%</p> <p>Metabolita di sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
Ribavirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ribavirina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	
Altri principi attivi		
<i>Antiarritmici</i>		
Dofetilide/ Dolutegravir	Dofetilide ↑ Non studiata. Potenziale aumento mediante l'inibizione del trasportatore OCT2.	La co-somministrazione di dolutegravir e dofetilide è controindicata a causa di potenziale tossicità che mette a rischio la vita, causata dall'alta concentrazione di dofetilide (vedere paragrafo 4.3).
Digossina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Digossina/ Rilpivirina ¹	Rilpivirina ↔ Digossina AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Gli induttori metabolici possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir/rilpivirina, con conseguente perdita dell'effetto terapeutico. La co-somministrazione di Juluca con questi induttori metabolici è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	

<p>Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital/ Dolutegravir</p> <p>Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↓ Non studiata. Diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina.</p> <p>Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).</p>	<p>Gli induttori metabolici possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir/rilpivirina, con conseguente perdita dell'effetto terapeutico. La co-somministrazione di Juluca con questi induttori metabolici è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<i>Antimicotici azolici</i>		
<p>Chetoconazolo/ Dolutegravir</p> <p>Chetoconazolo/ Rilpivirina^{1,2}</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina AUC ↑ 49% C_{min} ↑ 76% C_{max} ↑ 30% (inibizione degli enzimi CYP3A)</p> <p>Chetoconazolo AUC ↓ 24% C_{min} ↓ 66% C_{max} ↔ (induzione di CYP3A a causa dell'alta dose di rilpivirina nello studio).</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Fluconazolo Itraconazolo Isavuconazolo Posaconazolo Voriconazolo/ Dolutegravir</p> <p>Fluconazolo Itraconazolo Isavuconazolo Posaconazolo Voriconazolo/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina ↑ Non studiata. Può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (inibizione degli enzimi CYP3A).</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

<i>Prodotti erboristici</i>		
Erba di S. Giovanni/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Non studiata. Diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una riduzione simile nell'esposizione come osservata con carbamazepina).	La co-somministrazione può causare diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con Erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Erba di S. Giovanni/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		
Omeprazolo Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiato)	La co-somministrazione può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con inibitori della pompa protonica è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Omeprazolo/ Rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↓ 40% C _{min} ↓ 33% C _{max} ↓ 40% (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico)	
Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo/ Rilpivirina	Omeprazolo AUC ↓ 14% C _{min} NA C _{max} ↓ 14% Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).	

<i>Antagonisti del recettore H₂</i>		
<p>Famotidina Cimetidina Nizatidina Ranitidina/ Dolutegravir</p> <p>Famotidina/ Rilpivirina^{1,2} 40 mg singola dose presa 12 ore prima di rilpivirina</p> <p>Famotidina/ Rilpivirina^{1,2} 40 mg singola dose presa 2 ore prima di rilpivirina</p> <p>Famotidina/ Rilpivirina^{1,2} 40 mg singola dose presa 4 ore dopo di rilpivirina</p> <p>Cimetidina Nizatidina Ranitidina/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (Non studiata)</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).</p> <p>Rilpivirina AUC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21%</p> <p>Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).</p>	<p>La combinazione di Juluca e gli antagonisti del recettore H₂ deve essere usata con particolare cautela. Devono essere utilizzati solo gli antagonisti dei recettori H₂ che possono essere dosati una volta al giorno.</p> <p>Gli antagonisti del recettore H₂ devono essere presi ben separati nel tempo dall'assunzione di Juluca (minimo 4 ore dopo o 12 ore prima).</p>
<i>Antiacidi ed integratori</i>		
<p>Antiacidi (ad es., idrossido di alluminio magnesio, e/o carbonato di calcio)/ Dolutegravir¹</p> <p>Antiacidi (ad es., idrossido di alluminio magnesio, e/o carbonato di calcio)/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C₂₄ ↓ 74% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).</p> <p>Rilpivirina ↓ Non studiata. Sono attese diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento dovuto ad aumento del pH gastrico).</p>	<p>La combinazione di Juluca e antiacidi deve essere usata con particolare cautela. Antiacidi devono essere presi ben separati nel tempo dall'assunzione di Juluca (minimo 6 ore prima o 4 ore dopo).</p>

Integratori di calcio/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).	La combinazione di Juluca e integratori deve essere usata con particolare cautela. Integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici devono essere presi contemporaneamente a Juluca con un pasto. Se integratori di calcio, integratori di ferro o multivitaminici non possono essere presi contemporaneamente a Juluca, questi integratori devono essere presi ben separati nel tempo dall'assunzione di Juluca (minimo 6 ore prima o 4 ore dopo).
Integratori di ferro / Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).	
Multivitaminici / Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (complesso che si lega agli ioni polivalenti).	
Corticosteroidi		
Prednisone/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Prednisone/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	
Desametasone/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	La co-somministrazione può causare diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con desametasone sistemico (eccetto come dose singola) è controindicata, vedere paragrafo 4.3. Devono essere considerate alternative terapeutiche, in particolare per un uso a lungo termine.
Desametasone/ Rilpivirina (sistemico, eccetto come dose singola)	Rilpivirina ↓ Non studiata. Si attendono riduzioni dose dipendente delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	

<i>Antidiabetici</i>		
Metformina/ Dolutegravir ¹	Metformina ↑ AUC ↑ 79% C _{min} NA C _{max} ↑ 66%	Si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando si inizia o si interrompe la co-somministrazione di Juluca e metformina per mantenere il controllo della glicemia. Nei pazienti con compromissione renale moderata si deve considerare un aggiustamento della dose di metformina quando co-somministrata con dolutegravir a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata dovuta all'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).
Metformina/ Rilpivirina ¹	Metformina AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antimicobatterici</i>		
Rifampicina/ Dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A).	La co-somministrazione può causare diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. Questo può risultare in una perdita di effetto terapeutico di Juluca. La co-somministrazione di Juluca con rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina/ Rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↓ 80% C _{min} ↓ 89% C _{max} ↓ 69% (induzione degli enzimi CYP3A).	
	Rifampicina AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
	25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔	

<i>Antimalarici</i>		
Artemetere/ Lumefantrina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	La combinazione di Juluca e artemetere/lumefantrina deve essere usata con cautela.
Artemetere/ Lumefantrina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Non studiata. Si prevede riduzione dell'esposizione a rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A)	
Atovaquone/ Proguanile/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Atovaquone/ Proguanile/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata).	
<i>Antibiotici macrolidi</i>		
Claritromicina Eritromicina / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Se possibile, devono essere considerate alternative terapeutiche come azitromicina.
Claritromicina Eritromicina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↑ Non studiata. Si prevede aumento dell'esposizione a rilpivirina (inibizione degli enzimi CYP3A)	
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) ¹ e Norelgestromina (NGMN) ¹ /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir o rilpivirina non hanno modificato le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo e norelgestromina (dolutegravir) o noretindrone (rilpivirina) in misura clinicamente rilevante. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali quando co-somministrati con Juluca.
Etinil estradiolo (EE) ¹ e Norelgestromina ¹ / Rilpivirina	Rilpivirina ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Noretindrone ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	*sulla base di controlli storici.	

<i>Analgesici</i>		
Metadone/ Dolutedegravir ¹	Dolutedegravir ↔ Metadone ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose, quando si inizia la co-somministrazione di metadone con Juluca. Tuttavia, si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, poiché in alcuni pazienti può essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con metadone.
Metadone/ Rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔*	
	R(-) metadone: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% *sulla base dei controlli storici.	
Paracetamolo/ Dolutedegravir	Dolutedegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Paracetamolo/ Rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ Paracetamolo AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Anticoagulanti</i>		
Dabigatran etexilato/ Dolutedegravir	Dolutedegravir ↔ (Non studiata)	La combinazione di Juluca e dabigatran etexilato deve essere utilizzata con cautela.
Dabigatran etexilato / Rilpivirina	Rilpivirina ↔ Non studiata. Dabigatran etexilato ↑ Non si può escludere un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. (inibizione di P-gp intestinale).	
<i>Inibitori della HMG CO-A reduttasi</i>		
Atorvastatina/ Dolutedegravir	Dolutedegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Atorvastatina/ Rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorvastatina AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↑ 35%	

<i>Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil / Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sildenafil/ Rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Non studiata)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Non studiata)	

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

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

NA = Non applicabile

Medicinali che prolungano il QT

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di dolutegravir o rilpivirina nelle donne in gravidanza. L'effetto di Juluca sulla gravidanza umana non è noto.

Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali, dolutegravir ha dimostrato di attraversare la placenta. Gli studi sugli animali con dolutegravir o rilpivirina non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Durante la gravidanza sono state osservate esposizioni più basse di dolutegravir e rilpivirina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

L'uso di Juluca durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Categoria di frequenza *	Reazioni avverse al farmaco
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	diminuzione della conta leucocitaria diminuzione dell'emoglobina diminuzione della conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	non comune	ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
	non nota	sindrome da ricostituzione immunitaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	aumento del colesterolo totale (a digiuno) aumento del colesterolo LDL (a digiuno)
	comune	diminuzione dell'appetito aumento dei trigliceridi (a digiuno)
Disturbi psichiatrici	molto comune	insonnia
	common	sogni anormali depressione disturbi del sonno umore depresso ansia
	non comune	ideazione suicidaria o tentativo di suicidio (in particolare nei pazienti con storia clinica pre-esistente di depressione o malattie psichiatriche)
Patologie del sistema nervoso	molto comune	cefalea capogiri
	comune	sonnolenza
Patologie gastrointestinali	molto comune	nausea aumento amilasi pancreatica diarrea
	comune	dolore addominale vomito flatulenza aumento della lipasi disturbo addominale dolore addominale superiore secchezza della bocca

Patologie epatobiliari	molto comune	aumento delle transaminasi (aumenti di alanina aminotransferasi - ALT e/o aspartato aminotransferasi - AST)
	comune	aumento della bilirubina
	non comune	epatite
	raro	insufficienza epatica acuta**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune	artralgia mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	affaticamento
Esami diagnostici	comune	aumenti di creatina fosfochinasi (CPK)
<p>*Le frequenze vengono assegnate in base alle frequenze massime osservate negli studi aggregati SWORD o negli studi con i singoli componenti</p> <p>** Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing di dolutegravir in combinazione con altri ARV. La categoria di frequenza 'raro' è stata stimata sulla base di rapporti post-marketing.</p>		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Variazioni nei parametri biochimici di laboratorio

Dolutegravir e rilpivirina sono stati associati con aumenti della creatinina sierica verificatisi nella prima settimana di trattamento quando somministrati con altri medicinali antiretrovirali. Si sono verificati aumenti della creatinina sierica entro le prime quattro settimane di trattamento con Juluca e sono rimasti stabili per 48 settimane. Un cambiamento medio rispetto al basale di 8,22 µmol/L (*range* da -26,5 a 51,2 µmol/L) si è osservato dopo 48 settimane di trattamento. Tali cambiamenti sono correlati all'inibizione del trasporto attivo e non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico dal momento che non riflettono una modifica nella velocità di filtrazione glomerulare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale in coltura cellulare

L'IC₅₀ per dolutegravir misurata nei vari ceppi di laboratorio utilizzando PBMC è stata 0,5 nM, mentre, quando venivano impiegate cellule MT-4 variava da 0,7 a 2 nM. Si sono osservati simili valori di IC₅₀ per gli isolati clinici senza alcuna grande differenza tra i sottotipi; nel gruppo di 24 isolati dell'HIV-1 dei *clades* A, B, C, D, E, F, G e il gruppo O il valore medio di IC₅₀ è stato di 0,2 nM (*range* 0,02-2,14). Il valore medio di IC₅₀ per 3 isolati dell'HIV-2 è stato di 0,18 nM (*range* 0,09-0,61).

Rilpivirina mostrava un'attività contro ceppi di laboratorio dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) in una linea dei linfociti T con infezione acuta e con valori medi di IC₅₀ per HIV-1/IIIB di 0,73 nM (0,27 ng/mL). Rilpivirina ha dimostrato di possedere una limitata attività *in vitro* contro il virus dell'HIV-2, con valori di IC₅₀ compresi fra 2.510 e 10.830 nM.

Rilpivirina ha anche dimostrato di possedere un'attività antivirale contro un ampio campione rappresentativo di isolati primari del gruppo M dell'HIV-1 (sottotipi A, B, C, D, F, G e H), con valori di IC₅₀ compresi fra 0,07 e 1,01 nM e isolati primari del gruppo O con valori di EC₅₀ compresi fra 2,88 e 8,45 nM.

Effetti sul siero umano e le proteine sieriche

Nel siero umano al 100%, per dolutegravir la media dello spostamento delle proteine è stata di 75 volte con un conseguente valore di IC₉₀ proteica aggiustata di 0,064 ug/mL.

Una riduzione dell'attività antivirale di rilpivirina è stata osservata in presenza di 1 mg/mL di alfa-1 glicoproteina acida, di 45 mg/mL di albumina sierica umana e siero umano al 50% come dimostrato dai tassi mediani IC₅₀ di 1,8, 39,2 e 18,5, rispettivamente.

Resistenza

Resistenza in vitro

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

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

Le mutazioni primarie di raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) non influenzano la sensibilità *in vitro* di dolutegravir come singole mutazioni. Quando le mutazioni definite come mutazioni secondarie associate all'inibitore dell'integrasi (per raltegravir/elvitegravir) si aggiungono a queste mutazioni primarie (con esclusione di Q148), in esperimenti con mutanti sito specifici, la sensibilità di dolutegravir rimane a livello o vicino al *wild type*. Nel caso di virus con mutazione Q148, l'aumento di FC di dolutegravir è visto come aumento del numero delle mutazioni secondarie. L'effetto delle mutazioni basate sulla Q148 (H/R/K) è stato anche consistente con gli esperimenti di passaggio *in vitro* con mutanti sito specifici. Nel passaggio seriale con il ceppo NL432, partendo con mutanti sito specifici che presentano N155H o E92Q, non è stata osservata alcuna ulteriore selezione di resistenza (FC immodificato, circa 1). Diversamente, partendo da mutanti che presentano la mutazione Q148H (FC 1), si accumulavano una varietà di mutazioni secondarie associate a raltegravir con conseguente aumento di FC a valori > 10.

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

Sono stati selezionati in colture cellulari ceppi resistenti a rilpivirina partendo dall'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) di origini e sottotipi differenti e da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le sostituzioni dell'aminoacido più comunemente osservate che sono emerse comprendevano: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I. La resistenza a rilpivirina è stata determinata come un valore di fold change (FC) dell'EC₅₀ al di sopra del *cut-off* biologico (*biological cut-off* - BCO) del test.

Resistenza in vivo

Due soggetti dagli studi aggregati SWORD-1 (201636) e SWORD-2 (201637) per ciascun braccio di trattamento sono andati incontro a fallimento virologico confermato che comporta il ritiro dallo studio in qualsiasi momento fino alla 48^a settimana. In un soggetto con problemi di aderenza identificati, trattato con dolutegravir più rilpivirina, è stata osservata sostituzione mista K101K/E associata a resistenza agli NNRTI senza nessuna diminuzione della sensibilità a rilpivirina (FC = 1,2). Non è stata osservata alcuna resistenza all'integrasi. La carica virale di questo paziente era di 1.059.771 copie/mL alla visita per sospetto fallimento virologico ed era <50 copie/ml alla visita di ritiro dallo studio. Non sono state osservate sostituzioni associate a resistenza emergente col trattamento per gli altri tre soggetti che sono andati incontro a fallimento virologico confermato.

Negli studi di Fase IIb e di Fase III, nei pazienti non trattati in precedenza che assumevano dolutegravir + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), non si è osservato alcun sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI (n=876, follow-up di 48-96 settimane).

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

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

Resistenza crociata

Virus mutanti sito-specifici resistenti agli INI

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

Virus mutanti sito-specifici resistenti agli NNRTI

In un campione rappresentativo di 67 ceppi di laboratorio ricombinanti di HIV-1 con una sostituzione di aminoacidi nella posizione della trascrittasi inversa associata a resistenza agli NNRTI, incluse le più comunemente trovate K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato attività antivirale ($FC \leq BCO$) contro 64 (96%) di questi ceppi. Le singole sostituzioni dell'aminoacido associate alla perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P, Y181I e Y181V. La sostituzione K103N da sola non ha comportato una riduzione della suscettibilità a rilpivirina ma la combinazione di K103N e L100I è risultata in una riduzione della sensibilità di 7 volte alla rilpivirina.

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

Isolati clinici ricombinanti

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

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

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

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

Effetti sull'elettrocardiogramma

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

somministrata alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno, non è associato ad alcun effetto clinicamente rilevante sul QTc.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Al basale, nell'analisi aggregata, le caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento con la media dell'età dei soggetti di 43 anni (28%, 50 anni di età o più; 3%, 65 anni di età o più), il 22% femmine, il 20% non bianchi e il 77% erano classe A CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). La media della conta delle cellule CD+ era di circa 600 cell. per mm³ con l'11% che aveva una conta delle cellule CD4+ inferiore a 350 cell. per mm³. Nell'analisi aggregata il 54%, 26% e 20% dei soggetti era stato trattato con NNRTI, PI o INI (rispettivamente) come loro terzo agente di trattamento di classe al basale, prima della randomizzazione.

L'analisi primaria aggregata ha dimostrato che dolutegravir più rilpivirina non è inferiore al CAR, con il 95% dei soggetti in entrambi i bracci di trattamento che raggiungono l'*endpoint* primario HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL alla 48^a settimana in base all'algoritmo Snapshot (Tabella 3).

L'*endpoint* primario e altri *outcome* (inclusi gli *outcome* valutati attraverso le covariate chiave al basale) per gli studi aggregati SWORD-1 and SWORD-2 sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Outcome virologico del trattamento randomizzato alla 48^a settimana (algoritmo Snapshot)

	Dati aggregati *** studio SWORD-1 e SWORD-2	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNA <50 copie/mL	486 (95%)	485 (95%)
Differenza del trattamento *	-0,2 (-3,0, 2,5)	
Non-risposta virologica**	<3 (1%)	6 (1%)
<u>Motivazioni</u>		
Dati nella finestra non <50 copie/mL	0	2 (<1%)
Sospeso per mancanza di efficacia	2 (<1%)	2 (<1%)
Sospeso per altre motivazioni ma non <50 copie/mL	1 (<1%)	1 (<1%)
Cambio della ART	0	1 (<1%)
No dati virologici nella finestra alla 48^a settimana	24 (5%)	20 (4%)
<u>Motivazioni</u>		
Studio/farmaco di studio sospeso per evento avverso o morte	17 (3%)	3 (<1%)
Studio /farmaco di studio sospeso per altre ragioni	7 (1%)	16 (3%)
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio	0	1 (<1%)
	HIV-1 RNA <50 copie/mL dalle covariate al basale	
	n/N (%)	n/N (%)
Basale CD4+ (cell./ mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Classe di farmaci come terzo trattamento basale		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Genere		
Maschio	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Femmina	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Razza		
Bianca	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afro-americana/Origine africana/Altra	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
Età (anni)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
<p>*aggiustato per i fattori basali di stratificazione e valutato usando un margine di non inferiorità del - 8%.</p> <p>**Non inferiorità di dolutegravir più rilpivirina al CAR, nella percentuale di soggetti classificati come <i>virologic non-responders</i>, dimostrata usando un margine di non inferiorità del 4%.</p> <p>Differenza aggiustata (95% CI) -0,6 (-1,7, 0,6).</p> <p>***I risultati dell'analisi aggregata sono in linea con quelli degli studi individuali, per i quali le differenze nelle percentuali raggiungono l'<i>endpoint</i> primario di HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL alla 48^a settimana (basato sull'algoritmo Snapshot) per DTG + RPV <i>versus</i> CAR erano -0,6 (95% CI: -4,3; 3,0) per SWORD-1 e 0,2 (95% CI: -3,9; 4,2) per SWORD-2 con un margine di non inferiorità predefinito di -10%.</p> <p>N = Numero di soggetti in ciascun braccio di trattamento</p> <p>CAR = regime antiretrovirale corrente -<i>current antiretroviral regimen</i>; DTG+RPV = dolutegravir più rilpivirina;</p> <p>INI = inibitore dell'integrasi - <i>Integrase inhibitor</i>; NNRTI = inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa -<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>;</p> <p>PI = inibitore della proteasi - <i>Protease Inhibitor</i></p>		

Effetti sull'osso

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

Gravidanza

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

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

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

Interazioni farmacologiche

In vitro, dolutegravir non ha dimostrato alcuna diretta o debole inibizione ($IC_{50}>50 \mu M$) degli enzimi citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridin difosfato glucuronosil transferasi (UGT)1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o

CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia affetto sulla farmacocinetica dei medicinali che sono substrati degli enzimi o trasportatori principali (vedere paragrafo 4.5).

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini

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

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

La farmacocinetica di rilpivirina in 36 soggetti adolescenti (da 12 a <18 anni) con infezione da HIV-1, mai trattati con antiretrovirali (*naïve*), che ricevevano rilpivirina 25 mg una volta al giorno era paragonabile a quella degli adulti con infezione da HIV-1, *naïve* al trattamento, trattati con rilpivirina 25 mg una volta al giorno. Non vi è stato alcun impatto del peso corporeo sulla farmacocinetica di rilpivirina in soggetti pediatrici (da 33 a 93 kg), nello studio C213 simile a quanto osservato negli adulti.

Anziani

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

Compromissione renale

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

L'eliminazione di rilpivirina a livello renale è trascurabile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato. Juluca deve essere impiegato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave o con una patologia renale allo stadio terminale, poiché le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina possono aumentare a causa dell'alterazione dell'assorbimento del medicinale, della distribuzione e/o del metabolismo secondario alla disfunzione renale. Nei pazienti con compromissione renale grave o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di Juluca e un

forte inibitore del CYP3A deve essere presa in considerazione solo se il beneficio supera il rischio. Juluca non è stato studiato nei pazienti in dialisi. Poiché dolutegravir e rilpivirina mostrano un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi o la dialisi peritoneale riescano a eliminarne quantità significative (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

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

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

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

Genere

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

Razza

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

Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C

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

Gravidanza e post-partum

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi e mutagenesi

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

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

Studi di tossicità della riproduzione

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

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

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

Gli studi condotti negli animali con rilpivirina non hanno mostrato alcuna evidenza rilevante di tossicità embrionale o fetale, né alcun effetto sulla funzione riproduttiva. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di teratogenicità con rilpivirina nei conigli e nei ratti. Le esposizioni embriofetali a livelli ai quali non si osservano effetti avversi (*No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) nei ratti e nei conigli erano rispettivamente di 15 e di 70 volte superiori all'esposizione riscontrata nell'uomo con la dose raccomandata da 25 mg una volta al giorno.

Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di dolutegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 38 settimane). L'effetto principale di dolutegravir è stato intolleranza o irritazione gastrointestinale nei ratti e nelle scimmie a dosi che producono esposizioni sistemiche di circa 30 e 1,2 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg sulla base dell'AUC, rispettivamente. Dal momento che l'intolleranza gastrointestinale è considerata effetto della somministrazione locale del principio attivo, le unità di misura come mg/kg o mg/m² sono appropriati fattori per determinare la copertura di sicurezza per questa tossicità. L'intolleranza gastrointestinale nelle scimmie si è verificata a 30 volte la dose equivalente umana espressa in mg/kg (basata su 50 kg umani) e 11 volte la dose equivalente umana espressa in mg/m² per una dose clinica di 50 mg.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Rivestimento della compressa

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

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

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

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>
Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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