

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 52 mg de lactose (como monodrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos biconvexos, ovais, cor-de-rosa, de aproximadamente 14 x 7 mm, gravados com “SV J3T” de um dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Juluca é indicado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/ml), num regime antirretrovírico estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Juluca deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH.

#### Posologia

A dose recomendada de Juluca é de um comprimido uma vez por dia. Juluca tem de ser tomado com uma refeição (ver secção 5.2).

Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir ou rilpivirina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas (ver secção 4.5). Nestes casos, o médico deverá consultar os Resumos das Características do Medicamento destes medicamentos.

#### *Doses esquecidas*

Caso o doente se esqueça de tomar uma dose de Juluca, o doente deve tomar Juluca com uma refeição o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 12 horas. Se a dose seguinte

estiver prevista num prazo de 12 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual.

Se um doente vomitar no período de 4 horas após a toma de Juluca, deverá ser tomado outro comprimido de Juluca com uma refeição. Se um doente vomitar num período superior a 4 horas após ter tomado Juluca, o doente não necessita de tomar outra dose de Juluca até à próxima toma do esquema posológico habitual.

#### *Idosos*

A quantidade de dados disponíveis sobre a utilização de Juluca em doentes de idade igual ou superior a 65 anos é limitada. Não existe evidência de que os doentes mais idosos requeiram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, a associação de Juluca com um inibidor potente do CYP3A só deve ser utilizada se o benefício for superior ao risco. Não existem dados disponíveis em indivíduos que estão a fazer diálise. Contudo, não se esperam diferenças na farmacocinética nesta população (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Juluca deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C); por esse motivo Juluca não é recomendado nestes doentes (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Juluca em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita nenhuma recomendação posológica.

#### *Gravidez*

A segurança e eficácia de Juluca na gravidez não foram ainda estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados sobre a utilização de dolutegravir durante a gravidez. Foram observadas exposições inferiores de dolutegravir e rilpivirina durante a gravidez. Não podem ser feitas recomendações para ajustes posológicos de Juluca. Assim sendo, a utilização de Juluca não é recomendada durante a gravidez (ver secções 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

### Modo de administração

Via oral.

Juluca deve ser tomado por via oral, uma vez por dia **com uma refeição** (ver secção 5.2). É recomendado que os comprimidos revestidos por película sejam engolidos inteiros com água e não sejam mastigados ou esmagados.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com os seguintes medicamentos:

- fampridina (também conhecida como dalfampridina);
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- rifampicina, rifapentina;
- inibidores da bomba de prótons, tais como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- dexametasona sistémica, exceto como tratamento de dose única;
- erva de S. João (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com dolutegravir, e foram caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. Caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de aumento das enzimas hepáticas, febre, mal-estar geral, fadiga, dor articular ou muscular, vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, eosinofilia, angioedema), Juluca deve ser imediatamente suspenso. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após início de hipersensibilidade, a demora em suspender o tratamento com Juluca pode resultar numa reação alérgica com risco de vida.

### Parâmetros de peso e metabólicos

Poderá ocorrer um aumento de peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue durante a terapêutica antirretrovírica. Estas alterações podem estar em parte relacionadas com o controlo da doença e o estilo de vida. Quanto aos lípidos e peso, há em alguns casos evidência de efeito do tratamento. Para monitorização dos lípidos e glucose no sangue devem ser consultadas as normas orientadoras estabelecidas para o tratamento do VIH. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado.

### Cardiovascular

Nas doses supraterapêuticas (75 mg e 300 mg uma vez por dia), a rilpivirina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) (ver secções 4.5 e 5.1). A rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc. Juluca deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos com risco conhecido de *Torsade de Pointes*.

### Infeções oportunistas

Os doentes devem ser alertados de que Juluca não é uma cura para a infeção por VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Por esse motivo, os doentes devem manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças associadas à infeção por VIH.

### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose em doentes com infeção por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal elevado). Os doentes devem ser alertados para procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

### Doentes com hepatite B ou C

Não estão disponíveis dados clínicos em doentes com coinfeção por hepatite B. Os médicos devem consultar as normas orientadoras de tratamento atuais para o controlo da infeção por VIH em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B. Estão disponíveis dados limitados em doentes com coinfeção por hepatite C. Foi observada uma maior incidência de aumentos dos valores das análises hepáticas (Grau 1) em doentes tratados com dolutegravir e rilpivirina coinfectados com hepatite C em comparação com aqueles que não estavam coinfectados. Recomenda-se a monitorização da função hepática em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C.

### Interações medicamentosas

Juluca não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovíricos para o tratamento do VIH (ver secção 4.5).

Juluca não deve ser administrado concomitantemente com antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>. Recomenda-se que estes medicamentos sejam administrados 12 horas antes ou 4 horas após Juluca (ver secção 4.5).

Juluca não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos. Recomenda-se que estes medicamentos sejam administrados 6 horas antes ou 4 horas após Juluca (ver secção 4.5).

Suplementos de cálcio ou ferro ou multivitaminas devem ser administrados concomitantemente com Juluca, com uma refeição. Caso suplementos de cálcio ou ferro ou multivitaminas não possam ser tomados concomitantemente com Juluca, recomenda-se que estes suplementos sejam administrados 6 horas antes ou 4 horas após a toma de Juluca (ver secção 4.5).

Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de Juluca com metformina (ver secção 4.5). A metformina é eliminada por via renal e, por esse motivo, é importante monitorizar a função renal quando existe tratamento concomitante com Juluca. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estadio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada.

Juluca não deve ser tomado com qualquer outro medicamento contendo dolutegravir ou rilpivirina, exceto em caso de administração concomitante com rifabutina (ver secção 4.5).

### Gravidez

A segurança e eficácia de Juluca na gravidez não foram ainda estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados sobre a utilização de dolutegravir durante a gravidez. Foram observadas exposições inferiores de dolutegravir ou rilpivirina quando administrados uma vez por dia, em associação com um regime de base, durante a gravidez. Nos estudos de fase 3, uma exposição inferior de rilpivirina, semelhante à observada durante a gravidez, foi associada a um aumento do risco de falência virológica. Não podem ser feitas recomendações para ajustes posológicos de Juluca. Assim sendo, a utilização de Juluca não é recomendada durante a gravidez (ver secções 4.6, 5.1 e 5.2).

### Síndrome de Reativação Imunitária

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave na altura da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, tais reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da TARC. Exemplos relevantes são retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento instituído quando necessário. Foi também notificada a ocorrência de perturbações autoimunes (tais como doença de Graves e hepatite autoimune) no contexto de reconstituição imunitária, contudo, o tempo de início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

### Excipientes

Juluca contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Juluca destina-se a ser utilizado como regime de tratamento completo para a infeção por VIH-1 e não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovíricos para o tratamento do VIH. Assim sendo, não é disponibilizada informação relativa às interações fármaco-fármaco com outros medicamentos antirretrovíricos. Juluca contém dolutegravir e rilpivirina, como tal qualquer interação identificada com estas substâncias ativas é relevante para Juluca. Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de dolutegravir e rilpivirina

Dolutegravir é eliminado maioritariamente através de metabolização pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1. Dolutegravir é também um substrato das UGT1A3, UGT1A9, citocromo P450 (CYP)3A4, glicoproteína P (Pgp) e proteína de resistência do cancro da mama (BCRP); assim, medicamentos que induzam estas enzimas podem reduzir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir (ver Tabela 1). A administração concomitante de Juluca e outros medicamentos que inibam estas enzimas pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir (ver Tabela 1).

A absorção de dolutegravir é reduzida por certos medicamentos antiácidos (ver Tabela 1).

A rilpivirina é metabolizada principalmente pelo CYP3A. Os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A podem, assim, afetar a depuração da rilpivirina (ver secção 5.2). A administração concomitante de Juluca com medicamentos que induzem o CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas diminuídas de rilpivirina, o que pode reduzir o efeito terapêutico de Juluca (ver Tabela 1). A administração concomitante de Juluca com medicamentos que inibam o CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de rilpivirina (ver Tabela 1).

A administração concomitante de Juluca e de medicamentos que aumentam o pH gástrico pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, o que pode reduzir potencialmente o efeito terapêutico de Juluca.

### Efeito de dolutegravir e rilpivirina na farmacocinética de outros medicamentos

Com base nos dados *in vivo* e/ou *in vitro*, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos de quaisquer enzimas ou transportadores principais, tais como CYP3A4, CYP2C9 e Pgp (para mais informação ver secção 5.2).

*In vitro*, dolutegravir inibiu o sistema renal de transporte catiónico orgânico 2 (OCT2) e o transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE-1). *In vivo*, foi observado em doentes um decréscimo de 10-14% da depuração da creatinina (a fração secretória é dependente do transporte pelo OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OCT2 e/ou MATE1 (por exemplo, fampridina [também conhecida como dalfampridina], metformina) (ver Tabela 1 e secções 4.3 e 4.4).

*In vitro*, dolutegravir inibiu os transportadores de captação renal, os transportadores aniónicos orgânicos (OAT)1 e OAT3. Com base na falta de efeito na farmacocinética *in vivo* do substrato do OAT tenofovir, a inibição *in vivo* do OAT1 é improvável. A inibição do OAT3 não foi estudada *in vivo*. Dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OAT3.

Não é provável que a rilpivirina numa dose de 25 mg, uma vez por dia, tenha um efeito clinicamente relevante na exposição de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP.

A rilpivirina inibe a Pgp *in vitro* (IC<sub>50</sub> é 9,2 µM). Num estudo clínico, a rilpivirina não afetou significativamente a farmacocinética da digoxina. Contudo, não pode ser totalmente excluído o facto de que a rilpivirina pode aumentar a exposição a outros medicamentos transportados pela Pgp, mais sensíveis à inibição da Pgp intestinal, i.e. dabigatrano etexilato.

A rilpivirina é um inibidor *in vitro* do transportador MATE-2K com uma  $IC_{50} < 2,7$  nM. As implicações clínicas deste achado são atualmente desconhecidas.

#### Tabela de interações

As interações teóricas e estabelecidas selecionadas entre dolutegravir, rilpivirina e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 1. (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sobre a concentração versus curva de tempo como “AUC”, concentração máxima observada como “ $C_{max}$ ”, concentração mínima observada como “ $C_{min}$ ” e concentração no final do intervalo entre as doses como “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabela 1: Interações Medicamentosas**

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações relativa a administração concomitante
<b>Substâncias ativas antivíricas</b>		
Tenofovir disoproxil / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% $C_{max}$ ↓ 3% $C_{\tau}$ ↓ 8%	Não é necessário ajuste de dose.
Tenofovir disoproxil / Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Tenofovir ↔  Rilpivirina AUC ↔ $C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔  Tenofovir AUC ↑ 23% $C_{min}$ ↑ 24% $C_{max}$ ↑ 19%	
Tenofovir alafenamida / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	
Tenofovir alafenamida / Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Lamivudina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Lamivudina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Não estudado)	
Entecavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose.
Entecavir/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Não estudado)	
Daclatasvir/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% $C_{max}$ ↑ 29% $C_{\tau}$ ↑ 45%	Não é necessário ajuste de dose.

Daclatasvir/ Rilpivirina	Daclatasvir ↔ Rilpivirina ↔	
Simeprevir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Simeprevir/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ $C_{min}$ ↑ 25% $C_{max}$ ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ $C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↑ 10%	
Sofosbuvir / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose.
Sofosbuvir / Rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ $C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ $C_{max}$ ↑ 21% Metabolito GS-331007 do sofosbuvir ↔ AUC ↔ $C_{max}$ ↔	
Ledipasvir/Sofosbuvir / Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose.
Ledipasvir/Sofosbuvir / Rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↓ 5% $C_{min}$ ↓ 7% $C_{max}$ ↓ 3% Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% $C_{min}$ ↑ 2% $C_{max}$ ↑ 1% Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% $C_{max}$ ↓ 4% Metabolito GS-331007 do sofosbuvir ↔ AUC ↑ 8% $C_{min}$ ↑ 10% $C_{max}$ ↑ 8%	
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (Não estudado)  Rilpivirina ↔ AUC ↔	Não é necessário ajuste de dose.



Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Rilpivirina	$C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Metabolito GS-331007 do sofosbuvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Velpatasvir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$	
Ribavirina/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Não estudado)	Não é necessário ajuste da dose.
Ribavirina/ Rilpivirina	Rilpivirina $\leftrightarrow$ (Não estudado)	
<b>Outras substâncias ativas</b>		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina/ Dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (Não estudado)	Não é necessário ajuste da dose.
Digoxina/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina $\leftrightarrow$  Digoxina AUC $\leftrightarrow$ $C_{min}$ NA $C_{max} \leftrightarrow$	
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% $C_{max}$ ↓ 33% $C_{\tau}$ ↓ 73%	Os indutores metabólicos podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir/rilpivirina, resultando na perda do efeito terapêutico. A administração concomitante de Juluca com estes indutores metabólicos é contraindicada (ver secção 4.3).
Carbamazepina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Não estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A).	
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Não estudado. Devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A é esperada uma redução, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina.	Os indutores metabólicos podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas dolutegravir/rilpivirina, resultando na perda do efeito terapêutico. A administração concomitante de Juluca com estes indutores metabólicos é contraindicada (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓	

	Não estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A).	
<i>Fármacos antifúngicos azólicos</i>		
Cetoconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose.
Cetoconazol/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↑ 49% C <sub>min</sub> ↑ 76% C <sub>max</sub> ↑ 30% (inibição das enzimas CYP3A).  Cetoconazol AUC ↓ 24% C <sub>min</sub> ↓ 66% C <sub>max</sub> ↔ (indução do CYP3A devido a elevadas doses de rilpivirina durante o estudo).	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Rilpivirina	Rilpivirina ↑ Não estudado. Pode causar um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina (inibição das enzimas CYP3A).	

<i>Produtos à base de plantas</i>		
Erva de S. João/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Não estudado. Devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A é esperada uma redução, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina.	A administração concomitante pode causar reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. Tal pode resultar na perda do efeito terapêutico de Juluca. A administração concomitante de Juluca com Erva de S. João é contraindicada (ver secção 4.3).
Erva de S. João/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Não estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A).	
<i>Bloqueadores dos canais de potássio</i>		
Fampridina (também conhecida como dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	A administração concomitante do dolutegravir tem potencial para causar convulsões devido à elevação das concentrações plasmáticas de fampridina por inibição do transportador de OCT2; a administração concomitante ainda não foi estudada. A administração concomitante de fampridina com Juluca é contraindicada (ver secção 4.3).
<i>Inibidores da bomba de protões</i>		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	A administração concomitante pode reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de rilpivirina. Tal pode resultar na perda do efeito terapêutico de Juluca. A administração concomitante de Juluca com inibidores da bomba de protões é contraindicada (ver secção 4.3).
Omeprazol/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↓ 40% C <sub>min</sub> ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 40% (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico).	
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Rilpivirina	Omeprazol AUC ↓ 14% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↓ 14%  Rilpivirina ↓ Não estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina	

	(reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico).	
<i>Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub></i>		
Famotidina Cimetidina Nizatidina Ranitidina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	A associação de Juluca e antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> deve ser utilizada com particular precaução. Apenas devem ser utilizados os antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> que podem ser administrados uma vez por dia.
Famotidina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup> Dose única de 40 mg administrada 12 horas antes de rilpivirina	Rilpivirina AUC ↓ 9% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	Os antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> devem ser tomados de forma bem separada da administração de Juluca (no mínimo 4 horas após ou 12 horas antes)
Famotidina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup> Dose única de 40 mg administrada 2 horas antes de rilpivirina	Rilpivirina AUC ↓ 76% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↓ 85% (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico).	
Famotidina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup> Dose única de 40 mg administrada 4 horas após de rilpivirina	Rilpivirina AUC ↑ 13% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Não estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico).	
<i>Antiácidos e suplementos</i>		
Antiácidos (p. ex. hidróxido de alumínio e magnésio e/ou carbonato de cálcio)/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% C <sub>24</sub> ↓ 74% (Ligação do complexo a iões polivalentes).	A associação de Juluca e antiácidos deve ser utilizada com particular precaução. Os antiácidos devem ser tomados bem separados no tempo da administração de Juluca (no mínimo 6 horas antes ou 4 horas após).
Antiácidos (p. ex. hidróxido de alumínio e magnésio e/ou carbonato de cálcio)/ Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Não estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico).	
Suplementos de cálcio/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39%	A associação de Juluca e suplementos deve ser utilizada com particular precaução. Os

	$C_{max}$ ↓ 37% $C_{24}$ ↓ 39% (Ligação do complexo a iões polivalentes).	suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas devem ser administrados ao mesmo tempo que Juluca com uma refeição.
Suplementos de ferro/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% $C_{max}$ ↓ 57% $C_{24}$ ↓ 56% (Ligação do complexo a iões polivalentes).	Caso os suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas não possam ser tomados ao mesmo tempo que Juluca, estes suplementos devem ser tomados bem separados no tempo da administração de Juluca (no mínimo 6 horas antes ou 4 horas após).
Multivitaminas/Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% $C_{max}$ ↓ 35% $C_{24}$ ↓ 32% (Ligação do complexo a iões polivalentes).	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona/Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% $C_{max}$ ↑ 6% $C_t$ ↑ 17%	Não é necessário ajuste de dose.
Prednisona/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Não estudado)	
Dexametasona/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	A administração concomitante pode causar reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. Tal pode resultar na perda do efeito terapêutico de Juluca. A administração concomitante de Juluca com dexametasona sistémica é contraindicada (exceto como tratamento de dose única) ver secção 4.3. Devem ser consideradas alternativas, especialmente para a utilização a longo prazo.
Dexametasona/ Rilpivirina (sistémica, exceto como tratamento de dose única)	Rilpivirina ↓ Não estudado. São esperadas reduções dependentes da dose nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A).	
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina/Dolutegravir <sup>1</sup>	Metformina ↑ AUC ↑ 79% $C_{min}$ NA $C_{max}$ ↑ 66%	Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de Juluca com metformina. Em doentes com compromisso renal moderado deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando administrada concomitantemente com dolutegravir, por causa do risco aumentado de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado devido ao aumento da concentração de metformina (ver secção 4.4).
Metformina/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Metformina AUC ↔ $C_{min}$ NA $C_{max}$ ↔	
<i>Antituberculosos</i>		
Rifampicina/Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% $C_{max}$ ↓ 43% $C_t$ ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A).	A administração concomitante pode causar reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. Tal pode resultar na perda do efeito terapêutico de Juluca. A administração concomitante de Juluca com rifampicina é contraindicada (ver secção 4.3).

Rifampicina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	<p>Rilpivirina AUC ↓ 80% C<sub>min</sub> ↓ 89% C<sub>max</sub> ↓ 69% (indução das enzimas CYP3A).</p> <p>Rifampicina AUC ↔ C<sub>min</sub> NA C<sub>max</sub> ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9% C<sub>min</sub> NA C<sub>max</sub> ↔</p>	
<p>Rifabutina/Dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Rifabutina/ Rilpivirina<sup>1</sup> 300 mg uma vez por dia<sup>2</sup></p> <p>300 mg uma vez por dia (+ 25 mg uma vez por dia de rilpivirina)</p> <p>300 mg uma vez por dia (+ 50 mg uma vez por dia de rilpivirina)</p>	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C<sub>max</sub> ↑ 16% C<sub>t</sub> ↓ 30% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A).</p> <p>Rifabutina AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ C<sub>min</sub> ↔ C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 42% C<sub>min</sub> ↓ 48% C<sub>max</sub> ↓ 31%</p> <p>Rilpivirina AUC ↑ 16%* C<sub>min</sub> ↔* C<sub>max</sub> ↑ 43%*</p> <p>*em comparação com 25 mg de rilpivirina isoladamente uma vez por dia</p> <p>(indução das enzimas CYP3A).</p>	<p>É provável que a administração concomitante cause reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução das enzimas CYP3A). Quando Juluca é administrado concomitantemente com rifabutina, deve ser tomado um comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina por dia ao mesmo tempo que Juluca, durante a duração da administração concomitante de rifabutina (para este ajuste posológico está disponível uma formulação separada de rilpivirina, ver secção 4.2).</p>
<p>Rifapentina/ Dolutegravir</p> <p>Rifapentina/ Rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↓ (Não estudado)</p> <p>Rilpivirina ↓ Não estudado. São esperadas reduções significativas nas</p>	<p>A administração concomitante pode causar reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. Tal pode resultar na perda do efeito terapêutico de Juluca (indução das enzimas CYP3A). A administração concomitante de Juluca com rifapentina é contraindicada (ver secção 4.3).</p>

	concentrações plasmáticas de rilpivirina.	
<i>Antimaláricos</i>		
Arteméter / Lumefantrina / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	A associação de Juluca com arteméter/lumefantrina deve ser utilizada com precaução.
Arteméter / Lumefantrina / Rilpivirina	Rilpivirina ↓ Não estudado. Espera-se uma diminuição da exposição da rilpivirina (indução das enzimas CYP3A).	
Atovaquona / Proguanilo/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste de dose.
Atovaquona / Proguanilo/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Não estudado).	
<i>Antibióticos macrólidos</i>		
Claritromicina Eritromicina /Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Se possível, devem ser consideradas alternativas, tais como a azitromicina.
Claritromicina Eritromicina /Rilpivirina	Rilpivirina ↑ Não estudado. É esperado um aumento da exposição à rilpivirina (inibição das enzimas CYP3A).	
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) <sup>1</sup> e Norelgestromina (NGMN) <sup>1</sup> / Dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir ou rilpivirina não alteraram as concentrações plasmáticas do etinilestradiol nem da norelgestromina (dolutegravir) ou noretisterona (rilpivirina) de modo clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose dos contraceptivos orais quando administrados concomitantemente com Juluca.
Etinilestradiol (EE) <sup>1</sup> e Noretisterona <sup>1</sup> / Rilpivirina	Rilpivirina ↔* EE ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↑ 17%  Noretisterona ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  *com base em controlos históricos.	

<i>Analgésicos</i>		
Metadona/ Dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>τ</sub> ↓ 1%	Não são necessários ajustes da dose quando se inicia a administração concomitante de metadona com Juluca. No entanto, recomenda-se monitorização clínica uma vez que a terapêutica de manutenção com metadona pode necessitar de ajuste em alguns doentes.
Metadona/ Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔*	
	R(-) metadona: AUC: ↓ 16% C <sub>min</sub> : ↓ 22% C <sub>max</sub> : ↓ 14%  *com base em controlos históricos.	
Paracetamol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste da dose.
Paracetamol / Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 26% C <sub>max</sub> ↔  Paracetamol AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Anticoagulantes</i>		
Dabigatrano etexilato/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	A associação de Juluca e dabigatrano etexilato deve ser utilizada com precaução.
Dabigatrano etexilato/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ Não estudado. Dabigatrano etexilato ↑ O risco do aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano não pode ser excluído (inibição da Pgp intestinal).	
<i>Inibidores da HMG-CoA redutase</i>		
Atorvastatina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste da dose.
Atorvastatina/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↓ 9%  Atorvastatina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↓ 15%	



	$C_{max}$ ↑ 35%	
<i>Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil / Dolutegravir	Dolutegravir ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Sildenafil/ Rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ $C_{min}$ ↔ $C_{max}$ ↔  Sildenafil AUC ↔ $C_{min}$ NA $C_{max}$ ↔	
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	Não é necessário ajuste da dose.
Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirina	Rilpivirina ↔ (Não estudado)	

<sup>1</sup> A interação entre dolutegravir e/ou rilpivirina e o medicamento foi avaliada num estudo clínico. Todas as outras interações medicamentosas apresentadas são previstas.

<sup>2</sup> Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior à dose recomendada de rilpivirina, para avaliar o efeito máximo no medicamento administrado concomitantemente.

NA = Não aplicável

#### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Existe pouca informação disponível sobre o potencial de interação farmacodinâmica entre a rilpivirina e os medicamentos que prolongam o intervalo QTc do ECG. Num estudo realizado em indivíduos saudáveis, foi demonstrado que as doses supraterapêuticas de rilpivirina (75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia) prolongavam o intervalo QTc do ECG (ver secção 5.1). Juluca deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com um medicamento que apresenta risco conhecido de Torsade de Pointes.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar (WOCBP) devem ser aconselhadas sobre o risco potencial de defeitos do tubo neural com dolutegravir (um componente de Juluca, ver abaixo), incluindo considerar métodos contraceptivos eficazes. Se uma mulher planejar engravidar, os benefícios e os riscos de continuar o tratamento com dolutegravir deverão ser discutidos com a doente.

##### Gravidez

Foram observadas exposições inferiores ao dolutegravir e rilpivirina durante a gravidez (ver secções 4.2, 4.4, 5.1, 5.2). Não se recomenda a utilização de Juluca durante a gravidez.

A segurança e eficácia de um regime duplo não foram estudadas na gravidez.

A quantidade de dados sobre a utilização rilpivirina em mulheres grávidas é limitada.

A experiência em humanos de um estudo observacional após nascimento no Botswana mostrou um pequeno aumento de defeitos no tubo neural; 7 casos em 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) em mulheres a tomar regimes terapêuticos contendo dolutegravir no momento da concepção, em comparação com 21 casos em 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) em mulheres expostas a regimes de tratamento sem dolutegravir no momento da concepção.

A incidência de defeitos do tubo neural na população em geral varia entre 0,5 e 1 casos por cada 1000 nascidos-vivos (0,05-0,1). A maioria dos defeitos do tubo neural ocorre durante as 4 primeiras semanas do desenvolvimento embrionário após concepção (aproximadamente 6 semanas após o último período menstrual)..

A análise de dados provenientes do Registo de Gravidez Antiretroviral não indicia um aumento do risco de defeitos *major* em mais de 600 mulheres expostas ao dolutegravir durante a gravidez mas é insuficiente à data para avaliar o risco de defeitos do tubo neural.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, não foram detetadas consequências adversas no desenvolvimento, incluindo defeitos do tubo neural (ver secção 5.3).

Mais de 1000 casos de exposição a dolutegravir no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não evidenciam aumento do risco de toxicidade fetal/neonatal.

O dolutegravir atravessa a placenta em humanos. Em mulheres grávidas que vivem com VIH, a concentração mediana fetal no cordão umbilical de dolutegravir foi aproximadamente 1.3 vezes superior comparada com a concentração plasmática periférica materna.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de dolutegravir em recém-nascidos.

Os estudos em animais com rilpivirina não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### Amamentação

Desconhece-se se rilpivirina é excretada no leite humano. Dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de rilpivirina no leite. O dolutegravir é excretado no leite humano em pequenas quantidades (foi demonstrado um rácio mediano plasmático materno de 0,033 de dolutegravir no leite materno). A informação sobre os efeitos do dolutegravir nos recém-nascidos/lactentes é insuficiente.

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de dolutegravir ou rilpivirina na fertilidade humana feminina ou masculina. Estudos em animais indicam não existir efeitos clinicamente relevantes na fertilidade feminina ou masculina (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os doentes devem ser informados que foram notificadas fadiga, tonturas e sonolência durante o tratamento com os componentes de Juluca. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Juluca devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança clínica com Juluca são limitados. As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com a administração combinada de dolutegravir mais rilpivirina em 513 indivíduos infetados por VIH-1 nos ensaios clínicos de Fase III (ver secção 5.1), foram diarreia (2%) e cefaleia (2%).

A reação adversa mais grave possivelmente relacionada com o tratamento com dolutegravir (de estudos clínicos agrupados de Fase IIb e Fase III), visto num doente individual, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves (ver secção 4.4).

#### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização, consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com os componentes de Juluca estão listadas na Tabela 2 por sistema de órgãos, classe de órgãos e frequência. As frequências estão definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Resumo tabelar das reações adversas a Juluca com base nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com Juluca e os seus componentes individuais**

<b>Classe de Sistemas de Órgãos (CSO)</b>	<b>Categoria de frequência*</b>	<b>Reações adversas medicamentosas</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático:	frequentes	diminuição do número de glóbulos brancos  diminuição da hemoglobina  diminuição do número de plaquetas
Doenças do sistema imunitário	pouco frequentes	hipersensibilidade (ver secção 4.4)
	desconhecido	síndrome de reconstituição imunitária
Doenças do metabolismo e da nutrição	muito frequentes	aumento do colesterol total (em jejum)  aumento do colesterol LDL (em jejum)
	frequentes	diminuição do apetite  aumento dos triglicéridos (em jejum)
Perturbações do foro psiquiátrico	muito frequentes	insónias
	frequentes	sonhos anormais  depressão  perturbações do sono  humor depressivo  ansiedade
	pouco frequentes	ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica), ataque de pânico
	raros	suicídio consumado (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica)

Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	cefaleia tonturas
	frequentes	sonolência
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	náuseas aumento da amilase pancreática diarreia
	frequentes	dor abdominal vômitos flatulência aumento da lipase desconforto abdominal dor abdominal alta xerostomia
Afeções hepatobiliares	muito frequentes	aumento das transaminases (alaminaminotransferase (ALT) e/ou aspartataminotransferase (AST) aumentadas)
	frequentes	aumento da bilirrubina
	pouco frequentes	hepatite
	raros	insuficiência hepática aguda**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes	erupção cutânea prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	pouco frequentes	artralgia mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	fadiga
Exames complementares de diagnóstico	frequentes	aumentos da creatina fosfocinase (CPK), peso aumentado
<p>* As frequências são atribuídas com base nas frequências máximas observadas nos estudos agrupados SWORD ou estudos com os componentes individuais</p> <p>** Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização para dolutegravir em associação com outros ARVs. A categoria de frequência “raros” foi estimada com base nas notificações pós-comercialização.</p>		

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais*

Quando administrados com outros medicamentos antirretrovíricos, dolutegravir ou rilpivirina têm sido associados a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as

primeiras quatro semanas de tratamento com Juluca, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 148 semanas. Após 148 semanas de tratamento foi observada uma alteração média de 9,86  $\mu\text{mol/L}$  (DP 10,4  $\mu\text{mol/L}$ ) desde a linha de base. Estas alterações estão relacionadas com a inibição do transporte ativo e não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular.

### *Parâmetros metabólicos*

Durante a terapêutica antirretrovírica o peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue poderão aumentar (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Além das reações adversas listadas, não foram descritos sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com dolutegravir ou rilpivirina.

O controlo adicional deve ser efetuado tal como clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível. Não existe tratamento específico para uma sobredosagem de Juluca. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve receber tratamento de suporte com monitorização adequada, incluindo a monitorização dos sinais vitais e ECG (intervalo QT), conforme necessário. Como dolutegravir e rilpivirina se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa das substâncias ativas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, antivíricos para o tratamento de infeções por VIH, combinações. Código ATC: J05AR21

### Mecanismo de ação

Dolutegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando o passo de transferência de cadeia de integração do Ácido desoxirribonucleico (ADN) retrovírico, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH.

A rilpivirina é uma diarilpirimidina análoga não nucleósida inibidora da transcriptase reversa (NNRTI) do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase reversa (TI) do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  do ADN celular humano.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Atividade antivírica em cultura celular*

Em várias estirpes laboratoriais, a  $\text{IC}_{50}$  para o dolutegravir usando PBMC foi de 0,5 nM e quando usadas células MT-4 variou de 0,7-2 nM. Foram observadas  $\text{IC}_{50}$  idênticas em isolados clínicos sem qualquer

diferença significativa entre subtipos; num painel de 24 isolados de VIH-1 dos grupos A, B, C, D, E, F e G e grupo O, o valor médio de IC<sub>50</sub> foi de 0,2 nM (variação 0,02-2,14). A IC<sub>50</sub> média para 3 isolados de VIH-2 foi de 0,18 nM (variação 0,09-0,61).

A rilpivirina demonstrou atividade contra as estirpes laboratoriais do VIH-1 de tipo selvagem numa linha de células-T com infecção aguda, com um valor IC<sub>50</sub> mediano para o VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). A rilpivirina demonstrou uma atividade limitada *in vitro* contra o VIH-2 com valores de IC<sub>50</sub> entre 2.510 e 10.830 nM.

A rilpivirina também demonstrou atividade antivírica contra um largo espectro de isolados primários do grupo M do VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G, H) com valores de IC<sub>50</sub> a variar entre 0,07 e 1,01 nM e isolados primários do grupo O com valores de IC<sub>50</sub> a variar entre 2,88 e 8,45 nM.

#### *Efeito no soro humano e proteínas séricas*

Em 100% do soro humano, a média da mudança proteica do dolutegravir foi de 75 vezes, resultando numa IC<sub>90</sub> proteica ajustada de 0,064 µg/ml.

Foi observada uma redução na atividade antivírica da rilpivirina na presença de 1 mg/ml de glicoproteína ácida alfa-1, 45 mg/ml de albumina sérica humana e 50% de soro humano conforme demonstrado por taxas medianas de IC<sub>50</sub> de 1,8, 39,2 e 18,5, respetivamente.

#### Resistência

##### *Resistência in vitro:*

A passagem serial é utilizada para estudar a evolução da resistência *in vitro*. Para o dolutegravir, quando se utilizou a estirpe laboratorial VIH-1 IIIB durante passagem até 112 dias, as mutações selecionadas apareceram lentamente, com substituições nas posições S153Y e F; nos estudos clínicos, estas mutações não foram selecionadas em doentes tratados com dolutegravir. Ao utilizar a estirpe NL432, foram selecionadas as mutações E92Q (alteração máxima [FC] 3) e G193E (FC 3). Estas mutações foram selecionadas em doentes com resistência pré-existente ao raltegravir e que foram depois tratados com dolutegravir (listadas como mutações secundárias para dolutegravir).

Em experiências adicionais de seleção que utilizaram isolados clínicos do subtipo B, a mutação R263K foi observada em todos os cinco isolados (após 20 semanas e para diante). Nos isolados do subtipo C (n=2) e A/G (n=2) a substituição R263K da integrase foi selecionada num isolado, e a G118R em dois isolados. A R263K foi notificada no programa clínico em dois doentes com os subtipos B e C previamente sujeitos a TAR num programa clínico de Fase III, não sujeitos a tratamento prévio com INI, mas sem efeitos na suscetibilidade de dolutegravir *in vitro*. A G118R diminuiu a suscetibilidade ao dolutegravir nos mutantes sítio-dirigidos (FC 10), mas não foi detetada em doentes a receber dolutegravir no programa de Fase III.

*In vitro*, as mutações primárias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I), como mutações únicas, não afetam a suscetibilidade ao dolutegravir. Em experiências com mutantes sítio-dirigidos, quando mutações listadas como mutações secundárias associadas ao inibidor da integrase (para altegravir/elvitegravir) são adicionadas a estas mutações primárias (exceto no caso da mutação Q148), a suscetibilidade ao dolutegravir permanece inalterada ou perto do tipo selvagem. No caso dos vírus da mutação Q148, é observada uma FC aumentada no dolutegravir à medida que aumenta o número de mutações secundárias. O efeito das mutações Q148 (H/R/K) foi igualmente verificado em experiências *in vitro* de passagem com mutantes sítio-dirigidos. Na passagem serial com a estirpe NL432 com mutantes sítio-dirigidos incluindo N155H ou E92Q, não foi observada nenhuma outra seleção de resistência (FC inalterada por volta de 1). Em contraste, ao iniciar-se a passagem com mutantes incluindo a mutação Q148H (FC 1), foi observada uma variedade de mutações secundárias associadas com raltegravir com o consequente aumento de FC para valores >10.

Não foi determinado um valor *cut-off* fenotípico clinicamente relevante (FC versus vírus do tipo selvagem); a resistência genotípica foi um melhor preditor para o resultado.

As estirpes resistentes à rilpivirina foram selecionadas em culturas celulares a partir de VIH-1 de tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como de VIH-1 resistente a NNRTIs. As substituições de aminoácidos mais frequentemente observadas, que emergiram incluíram: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I. A resistência à rilpivirina foi considerada presente quando o FC no valor IC<sub>50</sub> estava acima do ponto de corte biológico (BCO) do ensaio.

*Resistência in vivo:*

Ao longo de 48 semanas com dados comparativos, dois indivíduos que receberam dolutegravir mais rilpivirina e dois indivíduos que continuaram no seu regime antirretrovírico atual (TAR) apresentaram critérios de falência virológica confirmada levando a descontinuação (CVW) nos estudos agrupados SWORD-1 (201636) e SWORD-2 (201637). No geral, onze indivíduos que receberam dolutegravir mais rilpivirina cumpriram os critérios de descontinuação virológica confirmada até à Semana 148, ver Tabela 3. As substituições E138E/A e M230M/L, associadas a NNRTI, foram detetadas em três e dois indivíduos no momento da descontinuação.

**Tabela 3: Resumo da Resistência por Classe de Medicamentos para Indivíduos com Descontinuação Virológica Confirmada em Fases de Mudança Iniciais e Tardias dos estudos SWORD**

Regime / Exposição ao Tratamento (Semanas)*	ARN VIH-1 (c/ml) (ponto temporal)		Mutação por Classe de Medicamentos (FC)***			
			INI		NNRTI	
	SVW	CVW**	BL	VW	BL	VW
DTG+RPV / 36	88 (S24)	466 (S24VNP)	G193E	G193E (1,02)	nenhuma	nenhuma
DTG+RPV / 47	1.059.771 (S36)	1018 (S36VNP)	nenhuma	nenhuma	nenhuma	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (S64)	217 (S76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (S64)	1174 (S64VNP)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	nenhuma	nenhuma
DTG+RPV / 88	278 (S76)	2571 (S88)	nenhuma	nenhuma	nenhuma	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (S88)	289 (S88VNP)	ND	nenhuma	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (S88)	225 (S100)	nenhuma	nenhuma	nenhuma	nenhuma
DTG+RPV / 105	651 (S100)	1105 (S100VNP)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (S112)	230 (S112VNP)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	nenhuma	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4294 (S136)	7247 (S136VNP)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

\* Os testes de resistência no momento da falência virológica falharam para um indivíduo, portanto, os detalhes não foram incluídos nesta tabela.

\*\* Os critérios de descontinuação virológica confirmada foram atingidos com 2 cargas virais consecutivas após o Dia 1  $\geq 50$  c/ml, sendo a segunda  $>200$  c/ml.

\*\*\* O ensaio na linha de base fornece apenas dados genotípicos e não dados fenotípicos.

TAR = regime antirretrovírico atual; DTG+RPV = dolutegravir mais rilpivirina

SVW = critérios de descontinuação virológica suspeita; CVW = critérios de descontinuação virológica confirmada; BL = resultados dos testes de resistência na linha de base; VW = resultados dos testes de resistência quando os critérios de descontinuação virológica são atingidos; S = semana; VNP = visita não programada; “ND” Os testes na linha de base não foram realizados uma vez que as amostras de PBMC/sangue total não foram colhidas; “nenhuma” indica que não foi observada resistência; “NR” indica que os dados não foram notificados devido a falha no ensaio ou indisponibilidade das amostras.

Não foi observado nenhum desenvolvimento de resistência à classe das integrases nem à classe dos NRTI em doentes previamente não sujeitos a tratamento e a receber dolutegravir + 2 NRTIs na Fase IIb e Fase III (n=876, acompanhamento de 48-96 semanas).

Em doentes com falência das terapêuticas prévias, mas sem experiência prévia à classe das integrases (estudo SAILING), foram observadas substituições do inibidor da integrase em 4/354 doentes tratados com dolutegravir (acompanhamento de 48 semanas), o qual foi dado em combinação com uma terapêutica de base (TB) selecionada pelo investigador. Destes quatro, dois indivíduos apresentavam uma substituição única da integrase R263K, com uma FC máxima de 1,93, um indivíduo apresentava uma substituição polimórfica da integrase V151V/I, com uma FC máxima de 0,92, e um indivíduo apresentava mutações pré-existentes da integrase e assumiu-se ter experiência prévia com um inibidor da integrase ou ter sido infetado com vírus resistentes ao inibidor integrase por transmissão. A mutação R263K também foi selecionada *in vitro* (ver acima).

Dos ensaios de Fase III da rilpivirina, na análise de resistência agrupada da semana 48 realizada com doentes sem tratamento prévio, 62 (de um total de 72) falências virológicas no braço de rilpivirina tiveram dados de resistência na linha de base e na altura da falência. Nesta análise, as mutações associadas a resistência (RAMs), relacionadas com a resistência aos NNRTIs, que se desenvolveram em pelo menos 2 falências virológicas à rilpivirina foram: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y, e F227C. Nos ensaios, a presença das mutações V90I e V189I, no nível de base, não afetaram a resposta. A substituição E138K surgiu mais frequentemente durante o tratamento com rilpivirina, geralmente em combinação com a substituição M184I. Na análise às 48 semanas, 31 das 62 falências virológicas à rilpivirina apresentaram mutações concomitantes associadas a resistência a NNRTIs e NRTI; 17 das 31 tinham a combinação de E138K e M184I. As mutações mais comuns foram semelhantes nas análises às 48 e às 96 semanas. Desde a semana 48 à semana 96 da análise, ocorreram 24 (3,5%) e 14 (2,1%) falências virológicas adicionais nos grupos de tratamento com rilpivirina e efavirenz, respetivamente.

### Resistência cruzada

#### *Ação direcionada de vírus mutantes a INI*

A atividade de dolutegravir foi determinada contra um espectro de 60 vírus do VIH-1 mutantes com ação direcionada resistentes a INI (28 com substituições únicas e 32 com 2 ou mais substituições). As substituições de resistência única a INI T66K, I151L, e S153Y conferiram uma diminuição superior a 2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,3 vezes a 3,6 vezes desde a referência). Associações de múltiplas substituições T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ou K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, e substituições em E138/G140/Q148 mostraram uma diminuição superior a 2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,5 vezes a 21 vezes desde a referência).

#### *Ação direcionada de vírus mutantes a NNRTI*

Num espectro de 67 estirpes laboratoriais recombinantes de VIH-1 com uma substituição de aminoácido nas posições RT relacionadas com resistência a NNRTIs, incluindo as encontradas mais frequentemente K103N



e Y181C, a rilpivirina demonstrou atividade antiviral ( $FC \leq BCO$ ) contra 64 (96%) destas estirpes. As únicas substituições associadas ao aminoácido relacionadas com a perda de suscetibilidade à rilpivirina foram: K101P, Y181I e Y181V. A substituição K103N não resultou em sensibilidade reduzida à rilpivirina por si só, mas a combinação de K103N e L100I resultou numa suscetibilidade 7 vezes menor à rilpivirina. Considerando todos os dados *in vitro* e *in vivo* disponíveis, é provável que as seguintes substituições de aminoácidos, quando presentes na linha de base, afetem a atividade da rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ou M230L.

#### *Isolados clínicos recombinantes*

Foram analisados quanto à suscetibilidade ao dolutegravir setecentos e cinco isolados resistentes ao raltegravir de doentes sujeitos a tratamento prévio com raltegravir. Dolutegravir teve uma  $FC < 10$  face a 94% dos 705 isolados clínicos.

A rilpivirina manteve a sensibilidade ( $FC \leq BCO$ ) contra 62% dos 4.786 isolados clínicos recombinantes do VIH-1 resistentes ao efavirenz e/ou nevirapina.

#### *Doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência terapêutica prévia*

Numa análise agrupada da Semana 96 de falências virológicas com carga viral basal  $\leq 100.000$  cópias/ml e resistência à rilpivirina ( $n = 5$ ), indivíduos tiveram resistência cruzada ao efavirenz ( $n = 3$ ), etravirina ( $n = 4$ ), e nevirapina ( $n = 1$ ).

#### Efeitos no eletrocardiograma

O efeito de rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia no intervalo QTcF foi avaliado num estudo aleatorizado, com placebo e controlo ativo (moxifloxacina 400 mg, uma vez por dia), controlado e cruzado em 60 adultos saudáveis, com 13 medições durante 24 horas no estado estacionário. A rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc.

Quando foram estudadas doses supraterapêuticas de 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia de rilpivirina em adultos saudáveis, as diferenças no tempo de correspondência médio máximo (limite de confiança superior a 95%) no intervalo QTcF a partir do placebo, após a correção no nível de base, foram de 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) ms, respetivamente. A administração no estado estacionário de rilpivirina 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia resultou numa  $C_{max}$  média aproximadamente 2,6 vezes e 6,7 vezes, respetivamente, superior à  $C_{max}$  média no estado estacionário observada com a dose recomendada de rilpivirina de 25 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Com doses superiores em aproximadamente três vezes a dose clínica não foram observados efeitos relevantes no intervalo QTc com dolutegravir.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de mudar de um regime antirretrovírico (contendo 2 NRTIs mais um INI, um NNRTI ou um IP) para um regime duplo de dolutegravir 50 mg e rilpivirina 50 mg foram avaliadas em 2 estudos idênticos, de 48 semanas, aleatorizados, abertos, multicêntricos, de grupo paralelo, de não inferioridade, SWORD-1 (201636) e SWORD-2 (201637). Os indivíduos foram inscritos caso estivessem no seu primeiro ou segundo regime antirretrovírico sem antecedentes de falência virológica, não tivessem suspeita de ou resistência conhecida a qualquer antirretrovírico e estivessem estavelmente suprimidos (VIH-1 ARN  $< 50$  cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes do rastreio). Os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para continuar a sua TAR ou serem alterados para um regime de dois fármacos dolutegravir mais rilpivirina administrado uma vez por dia. O objetivo de eficácia primário dos estudos SWORD foi a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 plasmático  $< 50$  cópias/ml na Semana 48 (Algoritmo Snapshot para a população ITT-E).

Na linha de base, na análise agrupada, as características foram semelhantes entre os grupos de tratamento com a idade mediana dos indivíduos de 43 anos (28%, 50 anos de idade ou mais; 3%, 65 anos de idade ou mais), 22% do sexo feminino, 20% não-Caucasianos e 77% eram de Classe A do CDC. A contagem mediana de células CD+ era de cerca de 600 células por mm<sup>3</sup> com 11% tendo uma contagem de células CD4+ inferior a 350 células por mm<sup>3</sup>. Na análise agrupada, 54%, 26% e 20% dos indivíduos estavam a receber um NNRTI, um IP ou um INI (respetivamente) como o seu terceiro agente de tratamento basal antes da aleatorização.

A análise primária agrupada demonstrou que dolutegravir mais rilpivirina é não-inferior à TAR, com 95% dos indivíduos em ambos os grupos a atingirem o objetivo de eficácia primário de ARN VIH-1 plasmático de <50 cópias/ml na Semana 48 com base no Algoritmo Snapshot (Tabela 4).

O objetivo de eficácia primário e outros resultados (incluindo os resultados por covariâncias de linha de base chave) para os estudos agrupados SWORD-1 e SWORD-2 são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4: Resultados Viroológicos do Tratamento Aleatorizado às 48 Semanas (Algoritmo Snapshot)**

	<b>Dados Agrupados de SWORD-1 e SWORD-2***</b>	
	<b>DTG + RPV N=513 n (%)</b>	<b>TAR N=511 n (%)</b>
<b>ARN VIH-1 &lt;50 cópias/ml</b>	486 (95%)	485 (95%)
<b>Diferença entre Tratamentos*</b>	-0,2 (-3,0, 2,5)	
<b>Não resposta virológica**</b>	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Razões</u>		
Dados na janela não <50 cópias/ml	0	2 (<1%)
Interrupção devido a falta de eficácia	2 (<1%)	2 (<1%)
Interrupção por outras razões embora não <50 cópias/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Alteração na TAR	0	1 (<1%)
<b>Dados não virológicos na janela das 48 Semanas</b>	24 (5%)	20 (4%)
<u>Razões</u>		
Interrupção do estudo/fármaco em estudo devido a acontecimento adverso ou morte	17 (3%)	3 (<1%)
Interrupção do estudo/fármaco em estudo por outras razões	7 (1%)	16 (3%)
Dados em falta durante a janela mas no estudo	0	1 (<1%)
<b>ARN VIH-1 &lt;50 cópias/ml por covariantes na linha de base</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>CD4+ Basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
<b>Terapêutica de Base com Agente Terceiro</b>		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
IP	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
<b>Género</b>		
Masculino	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Feminino	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
<b>Raça</b>		
Branca	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afro-Americanos/Descendência Africana/Outros	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
<b>Idade (anos)</b>		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)

≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)
<p>* Ajustado para fatores de estratificação da linha de base e avaliado utilizando uma margem de não inferioridade de -8%.</p> <p>** Não inferioridade de dolutegravir mais rilpivirina a TAR, na proporção de indivíduos classificados como não-respondedores virológicos, foi demonstrada utilizando uma margem de não inferioridade de 4%. Diferença ajustada (IC 95%) -0,6 (-1,7, 0,6).</p> <p>*** Os resultados da análise agrupada estão em linha com os dos estudos individuais, para os quais as diferenças nas proporções cumprindo com o objetivo de eficácia primário de &lt; 50 cópias/ml de VIH-1 ARN plasmático na Semana 48 (com base no Algoritmo Snapshot) para DTG+RPV versus TAR foi de -0,6 (IC 95%: -4,3; 3,0) para SWORD-1 e 0,2 (IC 95%: -3,9; 4,2) para SWORD-2 com uma margem de não inferioridade presente de -10%.</p> <p>N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento</p> <p>TAR = regime antirretrovírico atual; DTG+RPV = dolutegravir mais rilpivirina;</p> <p>INI = Inibidor da integrase; NNRTI = Análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa;</p> <p>IP = Inibidores da Protease</p>		

Na Semana 148, nos estudos agrupados SWORD-1 e SWORD-2, 84% dos indivíduos que receberam dolutegravir mais rilpivirina tinham < 50 cópias/ml de ARN VIH-1 plasmático desde o início do estudo, com base no Algoritmo Snapshot. Em indivíduos que inicialmente continuaram no seu TAR e mudaram para dolutegravir mais rilpivirina na Semana 52, 90% tinham < 50 cópias/ml de ARN VIH-1 plasmático na Semana 148, com base no Algoritmo Snapshot, que foi comparável à taxa de resposta (89%) observada na Semana 100 (duração de exposição semelhante) em indivíduos que receberam dolutegravir mais rilpivirina desde o início do estudo.

#### *Efeitos no osso*

Num sub-estudo DEXA, a densidade mineral óssea (DMO) mediana aumentou desde a Linha de base até à Semana 48 em indivíduos que mudaram para dolutegravir mais rilpivirina (1,34% anca total e 1,46% coluna lombar) em comparação com aqueles que continuaram tratamento com um regime antirretrovírico contendo TDF (0,05% anca total e 0,15% coluna lombar). Não foi estudado qualquer efeito benéfico na taxa de fraturas.

#### Gravidez

Não estão disponíveis dados de eficácia e segurança para a associação de dolutegravir e rilpivirina na gravidez.

A rilpivirina em combinação com um regime de base foi avaliada num ensaio clínico realizado em 19 mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres, e no pós-parto. Os dados de farmacocinética demonstram que a exposição total (AUC) à rilpivirina, como parte de um regime antiretroviral, foi aproximadamente 30% inferior durante a gravidez em comparação com o pós-parto (6-12 semanas). Das 12 doentes que completaram o estudo, 10 doentes apresentaram supressão no final do estudo; nas outras 2 doentes foi observado um aumento da carga viral no pós-parto, suspeitando-se que para 1 doente tal tenha sido devido a adesão subótima. Não ocorreu transmissão de mãe para filho no total das 10 crianças nascidas de mães que completaram o ensaio e para as quais estava disponível o estado relativamente ao VIH. Não se verificaram novos achados de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido para a rilpivirina em adultos infetados com VIH-1.

Em dados limitados de pequenos números de mulheres que receberam dolutegravir 50 mg uma vez por dia em associação com um regime de base, a exposição total (AUC) a dolutegravir foi 37% inferior durante o 2.º trimestre de gravidez e 29% inferior durante o 3.º trimestre de gravidez, em comparação com o pós-parto (6-12 semanas). Das 29 mulheres que completaram o estudo, 27 estavam suprimidas no final do estudo. Não foi identificada nenhuma transmissão de mãe para filho. Confirmou-se que 24 lactentes não estavam infetados ao passo que 5 estavam indeterminados devido a testes incompletos, ver secção 4.2, 4.4 e 5.2

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Juluca em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infecção por VIH.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Juluca é bioequivalente a um comprimido de 50 mg de dolutegravir e a um comprimido de 25 mg de rilpivirina administrados em conjunto com uma refeição.

A farmacocinética de dolutegravir é semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados por VIH. A variabilidade farmacocinética de dolutegravir é baixa a moderada. Em estudos de Fase I em indivíduos saudáveis, CVb% para AUC e  $C_{max}$  entre indivíduos variou de ~20 a 40% e  $C_t$  de 30 a 65% entre estudos. A variabilidade farmacocinética de dolutegravir entre indivíduos foi superior em indivíduos infetados por VIH do que em indivíduos saudáveis. A variabilidade inter indivíduos (CVw%) é inferior à variabilidade entre indivíduos.

As propriedades farmacocinéticas da rilpivirina têm sido avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência prévia à terapêutica antiretroviral. A exposição sistémica à rilpivirina foi, no geral, inferior nos doentes infetados por VIH-1 comparativamente aos indivíduos saudáveis.

### Absorção

Dolutegravir é rapidamente absorvido após administração oral, com  $T_{max}$  mediano 2 a 3 horas após a dose para a formulação de comprimidos. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima da rilpivirina é normalmente alcançada no período de 4-5 horas.

Juluca **deve ser tomado com uma refeição** de modo a obter uma absorção ótima de rilpivirina (ver secção 4.2). Quando Juluca foi tomado com uma refeição, a absorção quer do dolutegravir quer da rilpivirina esteve aumentada. Refeições moderadas e ricas em gorduras aumentaram a AUC(0-∞) de dolutegravir em aproximadamente 87% e a  $C_{max}$  em aproximadamente 75%. A AUC(0-∞) da rilpivirina aumentou em 57% e 72% e a  $C_{max}$  em 89% e 117%, com refeições moderadas e ricas em gordura, respetivamente, em comparação com condições em jejum. Tomar Juluca em jejum ou apenas com uma bebida nutricional rica em proteínas pode resultar em concentrações plasmáticas diminuídas de rilpivirina, o que pode potencialmente reduzir o efeito terapêutico de Juluca.

Não foi estabelecida a biodisponibilidade absoluta de dolutegravir ou rilpivirina.

### Distribuição

Com base em dados *in vitro*, dolutegravir liga-se fortemente (>99%) às proteínas plasmáticas humanas. Com base numa análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição aparente é de 17 L a 20 L em doentes infetados por VIH. A ligação de dolutegravir às proteínas plasmáticas é independente da concentração de dolutegravir. Os rácios de concentração de radioatividade relacionada com o fármaco no sangue total e no plasma mediam entre 0,441 e 0,535, indicando uma associação mínima de radioatividade com os componentes celulares sanguíneos. No plasma, a fração de dolutegravir não ligada é aumentada com níveis reduzidos de albumina sérica (<35 g/l) tal como os observados em indivíduos com compromisso hepático moderado.

Dolutegravir está presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 13 indivíduos não sujeitos a tratamento prévio num regime estável de dolutegravir mais abacavir/lamivudina, a concentração de dolutegravir no LCR mediou 18 ng/ml (comparável à concentração plasmática não ligada e acima da  $IC_{50}$ ).

Dolutegravir está presente no trato genital feminino e masculino. A AUC no líquido cervicovaginal, tecido cervical e tecido vaginal foi de 6-10% da existente em estado estacionário no plasma correspondente. A AUC no sémen foi de 7% e no tecido retal 17% da existente em estado estacionário no plasma correspondente.

A rilpivirina liga-se aproximadamente 99,7% às proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente à albumina. A distribuição da rilpivirina em compartimentos não plasmáticos (p. ex. fluido cerebrospinal, secreções do trato genital) não foi avaliada em seres humanos.

### Biotransformação

Dolutegravir é principalmente metabolizado através de glucoronidação via UGT1A1 com um componente menor de CYP3A. Dolutegravir é o componente circulante predominante no plasma; a eliminação renal da substância ativa inalterada é baixa (< 1% da dose). Cinquenta e três por cento da dose oral total é excretada inalterada nas fezes. Desconhece-se se a totalidade ou parte é devida a substância ativa não absorvida ou à excreção biliar do conjugado glucoronidato, que pode ser adicionalmente degradado para formar o composto parente no lúmen do intestino. Trinta e dois por cento da dose oral total é excretada na urina, representada principalmente pelo éter glucoronido de dolutegravir (18,9% da dose total), pelo metabolito N-desalquilação (3,6% da dose total) e por um metabolito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total).

Experiências *in vitro* indicam que a rilpivirina sofre principalmente um metabolismo oxidativo mediado pelo sistema CYP3A.

### Interações medicamentosas

*In vitro*, dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) das enzimas do citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1 ou UGT2B7, ou dos transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos das enzimas ou transportadores principais (ver secção 4.5).

*In vitro*, dolutegravir não foi um substrato dos OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1 humanos.

### Eliminação

Dolutegravir tem uma semivida terminal de ~14 horas. Com base numa análise farmacocinética populacional, a depuração oral aparente (CL/F) é de aproximadamente 1 l/hora nos doentes infetados por VIH.

O tempo de semivida de eliminação da rilpivirina na fase terminal é aproximadamente 45 horas. Após a administração oral de uma dose única de <sup>14</sup>C-rilpivirina, uma média de 85% e 6,1% da radioatividade pode ser recuperada nas fezes e urina, respetivamente. Nas fezes, a rilpivirina inalterada representou em média 25% da dose administrada. Apenas vestígios de rilpivirina inalterada (< 1% da dose) foram detetados na urina.

### Populações especiais de doentes

#### *Crianças*

Nem Juluca nem a associação dolutegravir e rilpivirina enquanto entidades monoterapêuticas foram estudados em crianças. Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes pediátricos devido a dados insuficientes (ver secção 4.2).

A farmacocinética de dolutegravir em 10 adolescentes infetados pelo VIH-1 com experiência no tratamento antirretrovírico (12 a <18 anos de idade e com peso corporal  $\geq 40$  kg) demonstrou que dolutegravir 50 mg uma vez por dia por via oral resultou em exposições de dolutegravir comparáveis às observadas em adultos que receberam dolutegravir 50 mg por via oral uma vez por dia. A farmacocinética foi avaliada em 11 crianças dos 6 aos 12 anos de idade e mostrou que 25 mg uma vez por dia em doentes com peso corporal de, pelo menos, 20 kg, e 35 mg uma vez por dia em doentes com peso corporal de, pelo menos, 30 kg, resultou numa exposição de dolutegravir comparável aos adultos.

A farmacocinética de rilpivirina em 36 adolescentes infetados com VIH-1 sem tratamento antirretrovírico prévio (12 a < 18 anos de idade) a receber rilpivirina 25 mg uma vez por dia foi comparável à de adultos infetados por VIH-1 sem tratamento antirretrovírico prévio a receber rilpivirina 25 mg uma vez por dia. Não houve impacto do peso corporal na farmacocinética de rilpivirina em doentes pediátricos no estudo C213 (33 a 93 kg), semelhante ao que foi observado nos adultos.

#### *Idosos*

A análise farmacocinética populacional utilizando dados de adultos infetados por VIH-1 não revelou qualquer efeito clinicamente relevante da idade na exposição ao dolutegravir ou à rilpivirina. Os dados farmacocinéticos em indivíduos >65 anos de idade são muito limitados.

#### *Compromisso renal*

A depuração renal da substância ativa inalterada é uma via menor de eliminação de dolutegravir. Foi efetuado um estudo da farmacocinética de dolutegravir em indivíduos com compromisso renal grave (ClCr <30 ml/min) e controlos saudáveis correspondentes. Nos indivíduos com compromisso renal grave a exposição ao dolutegravir decresceu em aproximadamente 40%. O mecanismo para o decréscimo é desconhecido. A farmacocinética da rilpivirina não foi estudada em doentes com compromisso renal.

A eliminação renal da rilpivirina é negligenciável. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou nefropatia em fase terminal, Juluca deve ser utilizado com precaução, uma vez que as concentrações plasmáticas de rilpivirina podem ser aumentadas devido à alteração da absorção, distribuição e/ou metabolismo do fármaco secundário ao compromisso renal. Em doentes com compromisso renal grave ou nefropatia em fase terminal, a associação de Juluca com um inibidor potente do CYP3A só deve ser utilizada se os benefícios forem superiores aos riscos. Juluca não foi estudado em doentes em diálise. Uma vez que o dolutegravir e a rilpivirina se ligam extensamente às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 4.2).

#### *Compromisso hepático*

Dolutegravir e rilpivirina são ambos metabolizados e eliminados principalmente pelo fígado. Foi administrada uma dose única de 50 mg de dolutegravir a 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh grau B) e a 8 controlos adultos saudáveis correspondentes. Embora a concentração plasmática total de dolutegravir tenha sido similar, nos indivíduos com compromisso hepático moderado, foi observado um aumento de 1,5 a 2 vezes da exposição não ligada a dolutegravir comparativamente aos controlos saudáveis.

Num estudo com rilpivirina que comparou 8 doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh grau A) a 8 controlos correspondentes, e 8 doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh grau B) a 8 controlos correspondentes, a exposição da dose múltipla da rilpivirina foi 47% superior em doentes com compromisso hepático ligeiro e 5% superior em doentes com compromisso hepático moderado. No entanto, não pode ser excluído que a exposição à rilpivirina livre, farmacologicamente ativa aumenta significativamente no compromisso hepático moderado.

Não se considera necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Juluca deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. O efeito do compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C) na farmacocinética do dolutegravir ou rilpivirina não foi estudado, como tal Juluca não é recomendado nestes doentes.

#### *Género*

Análises farmacocinéticas populacionais de estudos com os componentes individuais revelaram que o género não tem qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética do dolutegravir ou rilpivirina.

#### *Raça*

Não foram identificadas diferenças clinicamente importantes de dolutegravir ou rilpivirina devido à raça.

### *Coinfecção com Hepatite B ou C*

A análise farmacocinética populacional indicou que a coinfeção pelo vírus da hepatite C não teve qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao dolutegravir ou à rilpivirina. Indivíduos com infecção por hepatite B ou infecção por hepatite C que necessitavam de terapêutica anti-VHC foram excluídos dos estudos com a associação dupla de dolutegravir e rilpivirina.

### *Gravidez e pós-parto*

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos para a associação de dolutegravir e rilpivirina na gravidez. Em dados limitados de pequenos números de mulheres no estudo IMPAACT P1026 que receberam dolutegravir 50 mg uma vez por dia durante o 2.º trimestre de gravidez, os valores intra-individuais médios para valores de  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{24h}$  de dolutegravir total foram, respetivamente, 26%, 37% e 51% mais baixos em comparação com o pós-parto; durante o 3.º trimestre de gravidez, os valores de  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{24h}$  foram, respetivamente, 25%, 29% e 34% mais baixos em comparação com o pós-parto (ver secções 4.2, 4.4 e 4.6).

Em mulheres a receber rilpivirina 25 mg, uma vez por dia, durante o segundo trimestre de gravidez, os valores intra-individuais médios da  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  da rilpivirina total foram, respetivamente, 21%, 29% e 35% mais baixos em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  foram, respetivamente, 20%, 31% e 42% mais baixos em comparação com o pós-parto (ver secções 4.2, 4.4 e 4.6).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Carcinogénese e mutagénese

Dolutegravir não foi mutagénico ou clastogénico em testes *in vitro* em bactérias e culturas celulares de mamíferos e num ensaio *in vivo* em micronúcleos de roedores. Dolutegravir não foi carcinogénico em estudos de longo prazo no ratinho e no rato.

A rilpivirina apresentou resultados negativos na ausência e presença de um sistema de ativação metabólico, no ensaio de mutação reversa de Ames *in vitro* e no ensaio de clastogenicidade de linfomas do rato *in vitro*. A rilpivirina não induziu lesões cromossómicas no teste de micronúcleos *in vivo* em ratinhos. Estudos de carcinogenicidade com rilpivirina em ratinhos e ratos revelaram potencial tumorigénico específico para estas espécies, mas são considerados como não tendo relevância para os humanos.

### Estudos de toxicologia reprodutiva

Dolutegravir não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos em doses de até 1000 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada (33 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC).

Dolutegravir demonstrou passar a placenta em estudos de toxicidade reprodutiva em animais.

A administração oral de dolutegravir em ratos fêmeas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diários dos dias 6 a 17 da gestação não provocou toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (38 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC).

A administração oral de dolutegravir a coelhas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diários dos dias 6 a 18 da gestação não provocou toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (0,56 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC). Em coelhos, foi observada toxicidade materna (diminuição do consumo de alimentos, fezes/urina escassas/inexistentes, supressão do ganho de peso corporal) com 1000 mg/kg (0,56 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC).

Estudos com rilpivirina em animais não demonstraram evidências de toxicidade embrionária ou fetal relevantes ou efeitos na função reprodutiva. Não se verificou teratogenicidade com rilpivirina em ratos fêmea e coelhos. As exposições a Níveis Em Que Não Foram Observados Efeitos Adversos (NOAELs) embrio-

fetais em ratos fêmea e coelhos foram, respectivamente, 15 e 70 vezes superiores comparativamente à exposição em seres humanos na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia.

### Toxicidade de dose repetida

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário de dolutegravir foi intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos e macacos em doses que provocam, respectivamente, exposições sistêmicas de aproximadamente 30 e 1,2 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC. Porque a intolerância gastrointestinal (GI) é considerada como sendo devida à administração local da substância ativa, as métricas mg/kg ou mg/m<sup>2</sup> são determinantes apropriados da cobertura de segurança para esta toxicidade. Para uma dose clínica total diária de 50 mg, a intolerância GI em macacos ocorreu na dose equivalente a 30 vezes a dose humana em mg/kg (com base num ser humano de 50 kg) e na dose equivalente a 11 vezes a dose humana em mg/m<sup>2</sup>.

Foi observada toxicidade hepática associada com a indução das enzimas hepáticas em roedores após a administração de rilpivirina. Nos cães foram observados efeitos semelhantes a colestase.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Manitol (E421)  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina  
Povidona K29/32  
Carboximetilamido sódico  
Fumarato sódico de estearilo  
Lactose mono-hidratada  
Croscarmelose sódica  
Povidona K30  
Polissorbato 20  
Celulose microcristalina silicificada

#### Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**



Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o dessecante.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos brancos de HDPE (polietileno de alta densidade) fechados com fecho resistente à abertura por crianças de polipropileno, com uma película de revestimento de polietileno selada pelo calor. Cada embalagem consiste em um frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película e um dessecante.

Embalagens múltiplas contendo 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película. Cada frasco de 30 comprimidos revestidos por película contém um dessecante.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de maio de 2018

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (APENAS PARA EMBALAGENS INDIVIDUAIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
dolutegravir/rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o dessecante.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1282/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

juluca

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR (APENAS PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS - COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
dolutegravir/rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o dessecante.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1282/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

juluca

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX - PARTE DA EMBALAGEM MÚLTIPLA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
dolutegravir/rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não deve ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o dessecante.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1282/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

juluca

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
dolutegravir/rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o dessecante.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Juluca 50 mg/25 mg comprimidos revestidos por película dolutegravir/rilpivirina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Juluca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Juluca
3. Como tomar Juluca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Juluca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Juluca e para que é utilizado**

Juluca é um medicamento que contém duas substâncias ativas utilizadas para tratar a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH): dolutegravir e rilpivirina. Dolutegravir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *inibidores da integrase (INIs)* e rilpivirina pertence ao grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)*.

Juluca é utilizado para tratar a infeção por VIH em adultos com 18 ou mais anos de idade e que estão a tomar outros medicamentos antirretrovíricos e cuja infeção por VIH-1 está controlada há, pelo menos, 6 meses. Juluca pode substituir os seus medicamentos antirretrovíricos atuais.

Juluca reduz a quantidade de vírus do VIH no seu organismo e mantém-na num nível baixo. Tal ajuda a manter o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos e são importantes para ajudar o seu organismo no combate à infeção.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Juluca**

##### **Não tome Juluca:**

- se tem alergia ao dolutegravir ou à rilpivirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Não tome Juluca se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos** uma vez que estes podem afetar a forma como Juluca atua:

- fampridina (também conhecida como dalfampridina; utilizado na esclerose múltipla)
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar epilepsia e para evitar ataques epiléticos)

- rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar algumas infecções bacterianas, tais como tuberculose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (medicamentos para evitar e tratar úlceras do estômago, azia ou doença de refluxo ácido)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado em muitas condições, tais como inflamação e reações alérgicas) quando tomado pela boca ou injetado, exceto como tratamento de dose única
- produtos que contenham Erva de S. João (*Hypericum perforatum*) (um produto à base de plantas utilizado para a depressão).

Se está a tomar algum dos medicamentos acima descritos, pergunte ao seu médico sobre alternativas.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Juluca.

#### Reações alérgicas

Juluca contém dolutegravir. Dolutegravir pode causar uma reação alérgica grave conhecida como uma reação de hipersensibilidade. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Juluca.

→ **Leia a informação** “Reações alérgicas” na secção 4 deste folheto informativo.

#### Problemas de fígado incluindo hepatite B e/ou C

Informe o seu médico se tem ou já teve **problemas com o seu fígado**, incluindo hepatite B e/ou C. O seu médico pode avaliar a gravidade da sua doença de fígado antes de decidir se pode tomar Juluca.

#### Fique atento a sintomas importantes

Algumas pessoas que tomam medicamentos para a infeção por VIH desenvolvem outras doenças, que podem ser graves. Estas incluem:

- sintomas de infeções e inflamação
- dor nas articulações, rigidez e problemas dos ossos.

Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve ficar atento enquanto estiver a tomar Juluca.

→ **Leia a informação** “Outros efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4 deste folheto informativo.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não se destina a utilização em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi estudado nestes doentes.

### **Outros medicamentos e Juluca**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

**Juluca não pode ser tomado** com outros medicamentos (ver “Não tome Juluca” mais acima na secção 2).

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Juluca funciona, ou tornar mais provável que venha a ter efeitos indesejáveis. Juluca também pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

**Informe o seu médico** se estiver a tomar algum dos medicamentos *da seguinte lista*:

- metformina, para tratar **diabetes**
- medicamentos que podem causar um batimento cardíaco irregular potencialmente fatal (*Torsades de Pointes*). Uma vez que diversos medicamentos diferentes podem causar esta condição, deve falar com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas
- medicamentos chamados **antiácidos**, para tratar a **indigestão** e a **azia**. **Não tome um antiácido** durante as 6 horas anteriores a tomar Juluca, ou por pelo menos 4 horas depois de o ter tomado (ver também secção 3, “Como tomar Juluca”)



- **suplementos de cálcio, suplementos de ferro e multivitaminas** devem ser tomados ao mesmo tempo que Juluca com uma refeição. Caso não possa tomar estes suplementos ao mesmo tempo que Juluca, **não tome um suplemento de cálcio, um suplemento de ferro ou multivitaminas** durante as 6 horas anteriores a tomar Juluca, ou por pelo menos 4 horas depois de o ter tomado (ver também secção 3, “Como tomar Juluca”)
- medicamentos chamados **antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>** (por exemplo cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina) para tratar **úlceras** de estômago ou **intestino** ou utilizados para o **alívio de azia devido ao refluxo ácido**. **Não tome estes medicamentos** durante as 12 horas anteriores a tomar Juluca, ou por pelo menos 4 horas depois de o ter tomado (ver também secção 3, “Como tomar Juluca”)
- quaisquer medicamentos para tratar a **infeção por VIH**
- rifabutina, para tratar a tuberculose (TB) e outras **infeções bacterianas**. Se tomar rifabutina, o seu médico poderá necessitar de lhe dar uma dose adicional de rilpivirina para tratar a sua infeção por VIH (ver secção 3, “Como tomar Juluca”)
- arteméter/lumefantrina, utilizados para evitar que apanhe **malária**
- claritromicina e eritromicina para tratar **infeções bacterianas**
- metadona, utilizada no tratamento da dependência de **opioides**
- dabigatrano etexilato, utilizado para tratar ou prevenir coágulos **sanguíneos**.

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar algum destes medicamentos. O seu médico pode decidir que precisa de exames de rotina extra.

### **Gravidez**

Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar:

→ **A utilização de Juluca não é recomendada. Fale com o seu médico.**

Tomar Juluca no momento da conceção ou durante as primeiras seis semanas de gestação pode também aumentar o risco de um tipo de malformação congénita denominada defeito do tubo neural, tal como espinha bífida (malformação da espinal medula).

Se tem potencial para engravidar durante o tratamento com Juluca:

→ **Fale com o seu médico** quanto à eventual necessidade de contraceção, tal como preservativo ou a pílula.,

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. O seu médico irá rever o seu tratamento. Não pare de tomar Juluca sem consultar o seu médico, uma vez que isso pode ser prejudicial para si e para a criança em gestação.

### **Amamentação**

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção por VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Uma pequena quantidade do componente de Juluca, dolutegravir, pode passar para o leite materno. Desconhece-se se o outro componente, rilpivirina, pode passar para o leite materno.

Se estiver a amamentar ou a planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível**.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Juluca pode provocar-lhe tonturas, cansaço, sonolência e outros efeitos indesejáveis que o tornam menos alerta.

→ Não conduza nem utilize máquinas a menos que tenha a certeza de que não é afetado.

### **Juluca contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### 3. Como tomar Juluca

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada de Juluca é de **um comprimido uma vez por dia**. Juluca **deve ser tomado com uma refeição**. Uma refeição é importante para obter os níveis apropriados de medicamento no seu corpo. Uma bebida nutricional, rica em proteínas, isolada, não substitui uma refeição.
- Não mastigue, esmague ou divida o comprimido, para garantir que toma a dose completa.

#### Rifabutina

Rifabutina, um medicamento para tratar algumas infecções bacterianas, pode diminuir a quantidade de Juluca no seu organismo e torná-lo menos eficaz.

Se está a tomar rifabutina, o seu médico poderá dar-lhe uma dose adicional de rilpivirina. Tome o comprimido de rilpivirina ao mesmo tempo que toma Juluca.

→ Fale com o seu médico para aconselhamento sobre como tomar rifabutina com Juluca.

#### Medicamentos antiácidos

Os antiácidos, para tratar a indigestão e a azia, podem impedir que Juluca seja absorvido pelo seu organismo e podem torná-lo menos eficaz.

Não tome um antiácido durante as 6 horas anteriores a tomar Juluca, ou por pelo menos 4 horas depois de o ter tomado.

→ Fale com o seu médico para aconselhamento sobre a toma de medicamentos que reduzem a acidez com Juluca.

#### Suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitaminas

Os suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas podem impedir que Juluca seja absorvido pelo seu organismo e podem torná-lo menos eficaz.

Os suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitaminas têm de ser tomados ao mesmo tempo que Juluca. Juluca deve ser tomado com uma refeição.

Caso não possa tomar estes suplementos ao mesmo tempo que Juluca, não tome suplemento de cálcio, um suplemento de ferro ou multivitaminas durante as 6 horas anteriores a tomar Juluca, ou por pelo menos 4 horas depois de o ter tomado.

→ Fale com o seu médico para aconselhamento sobre a toma de suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitaminas com Juluca.

#### Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> (por exemplo cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina)

Os medicamentos antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> podem impedir que Juluca seja absorvido pelo seu organismo e podem torná-lo menos eficaz.

Não tome estes medicamentos durante as 12 horas anteriores a tomar Juluca, ou por pelo menos 4 horas depois de o ter tomado.

→ Fale com o seu médico para aconselhamento sobre a toma destes medicamentos com Juluca.

#### **Se tomar mais Juluca do que deveria**

Se tomar demasiados comprimidos de Juluca, **contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Juluca.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Juluca**

Caso se lembre no período de 12 horas após a hora em que normalmente toma Juluca, deve tomar o comprimido o mais rapidamente possível. O comprimido de Juluca deve ser tomado com uma refeição.

Depois tome a próxima dose de acordo com o tratamento habitual. Caso se lembre após 12 horas, não tome essa dose e tome as próximas doses como habitual.

→ **Não tome uma dose a dobrar** para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar num período de menos de 4 horas após ter tomado Juluca, tome outro comprimido com uma refeição. Se vomitar num período superior a 4 horas após tomar Juluca não necessita de tomar outro comprimido até à próxima dose do esquema habitual.

#### **Não pare de tomar Juluca sem o conselho do seu médico**

Tome Juluca durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas **por isso, é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

##### **Reações alérgicas**

Juluca contém dolutegravir. Dolutegravir pode causar uma reação alérgica grave conhecida como uma *reação de hipersensibilidade*. Esta é uma reação pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas) em pessoas a tomar dolutegravir. Se notar algum dos seguintes sintomas:

- erupção da pele
- uma temperatura elevada (*febre*)
- falta de energia (*fadiga*)
- inchaço, por vezes da face ou boca (*angioedema*), causando dificuldade em respirar
- dores musculares ou articulares

→ **Consulte um médico imediatamente.** O seu médico pode decidir realizar testes para verificar o seu fígado, rins ou sangue, e pode dizer-lhe para parar de tomar Juluca.

##### **Efeitos indesejáveis muito frequentes**

Estes podem afetar **mais de 1 em 10 pessoas:**

- dor de cabeça
- tonturas
- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- dificuldade em adormecer (*insónia*).

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas são:

- aumento no nível de enzimas do fígado (aminotransferases)
- aumento do colesterol
- aumento da amilase pancreática (uma enzima digestiva).

##### **Efeitos indesejáveis frequentes**

Estes podem afetar **até 1 em 10 pessoas:**

- perda de apetite
- erupção da pele
- comichão (*prurido*)
- estar enjoado (*vómitos*)
- dor ou desconforto no estômago (*abdominal*)
- ganho de peso
- gases (*flatulência*)
- sentir-se sonolento
- perturbações do sono
- sonhos anormais
- falta de energia (*fadiga*)

- depressão (sentimentos de tristeza profunda e de falta de confiança)
- humor depressivo
- ansiedade
- boca seca.

Efeitos indesejáveis frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas são:

- aumento no nível das enzimas produzidas nos músculos (creatina fosfocinase).
- diminuição no número de plaquetas, que estão envolvidas na coagulação sanguínea
- níveis baixos de glóbulos brancos
- hemoglobina diminuída
- aumento dos triglicéridos (um tipo de gordura)
- aumento da lipase (uma enzima envolvida na decomposição de gorduras)
- aumento da bilirrubina (um teste da função do fígado) no seu sangue.

### Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100 pessoas**:

- reação alérgica (*de hipersensibilidade*) (ver “reações alérgicas” mais acima nesta secção)
- inflamação do fígado (*hepatite*)
- pensamentos e comportamentos suicidas (principalmente em doentes que já tiveram anteriormente depressão ou problemas de saúde mental)
- ataque de pânico
- dor nas articulações
- dor muscular

### Efeitos indesejáveis raros

Estes podem afetar **até 1 em 1000 pessoas**:

- insuficiência hepática (sinais podem incluir amarelecimento da pele e do branco dos olhos ou urina anormalmente escura)
- suicídio (principalmente em doentes que já tiveram anteriormente depressão ou problemas de saúde mental)

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver quaisquer problemas de saúde mental (ver também outros problemas de saúde mental acima).

### Desconhecidos

A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

- sinais ou sintomas de inflamação ou infeção, por exemplo febre, arrepios, suores (*síndrome de reativação imunológica*).

### Outros efeitos indesejáveis possíveis

As pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH podem ter outros efeitos indesejáveis.

### Sintomas de infeção e inflamação

Pessoas com infeção avançada por VIH (SIDA) têm sistemas imunitários debilitados e estão mais predispostas a desenvolver infeções graves (*infeções oportunistas*). Os sintomas de infeção podem desenvolver-se, causados por infeções antigas, escondidas, que surgem novamente à medida que o organismo as combate. Os sintomas normalmente incluem **febre**, além de alguns dos seguintes sintomas:

- dor de cabeça
- dor de estômago
- dificuldade em respirar.

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário se torna mais forte, este pode também atacar os tecidos corporais saudáveis (perturbações autoimunes). Os sintomas de perturbações autoimunes podem

desenvolver-se muitos meses após ter iniciado a toma do medicamento para tratar a sua infeção por VIH. Os sintomas podem incluir:

- palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremor
- hiperatividade (inquietação e movimentos excessivos)
- fraqueza que tem início nas mãos e nos pés e que se move em direção ao tronco do corpo.

**Se tiver quaisquer sintomas de infeção e inflamação** ou se notar qualquer um dos sintomas acima:

→ **Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

### **Dor nas articulações, rigidez e problemas dos ossos**

Alguns doentes a tomar terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre devido à diminuição do fornecimento de sangue ao osso. As pessoas estão mais predispostas a ter esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso.

**Os sinais de osteonecrose incluem:**

- rigidez nas articulações
- moinhas e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho ou ombro)
- dificuldade em movimentar-se.

Se notar algum destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

### **Efeitos no peso, lípidos no sangue e glucose no sangue**

Durante a terapêutica para o VIH poderá ocorrer um aumento de peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte relacionado com a recuperação da saúde e do estilo de vida e, por vezes, com os próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá pedir análises para estas alterações.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).\* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Juluca**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o dessecante.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Juluca

- As substâncias ativas são dolutegravir e rilpivirina. Cada comprimido contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.
- Os outros componentes são manitol (E421), estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona (K29/32), carboximetilamido sódico, fumarato sódico de estearilo, lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, povidona K30, polissorbato 20, celulose microcristalina silicificada, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).
- Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose unitária, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### Qual o aspeto de Juluca e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Juluca são comprimidos biconvexos, ovais, cor-de-rosa, gravados com “SV J3T” num dos lados.

Os comprimidos revestidos por película são disponibilizados em frascos com fecho resistente à abertura por crianças.

Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película e um dessecante para reduzir a humidade. Uma vez aberto o frasco, manter o dessecante no frasco, não o remover.

Também estão disponíveis embalagens múltiplas contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija****Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.