

הנדון: ג'ולוקה טבליות מצופות  
**Juluca Film Coated Tablets**  
Dolutegravir (as sodium) 50mg  
Ralpivirine (as hydrochloride) 25mg

רופא/ה נכבד/ה  
רוקח/ת נכבד/ה,

חברת גלקסוסמיתקליין ישראל בע"מ (GSK) מבקשת להודיע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר Juluca Film Coated Tablets. בהודעה זו כלולים עדכונים מהותיים בלבד.

✚ **התוויה מאושרת לתכשיר בישראל:**

Juluca is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically-suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen for at least six months with no history of virological failure and no known or suspected resistance to any non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or integrase inhibitor

מקרא לעדכונים המסומנים:

תוספת טקסט - כתב **כחול**

תוספת החמרה – כתב **כחול** – מסומן בצהוב מרקר

מידע שהוסר – כתב אדום חוצה **אדום**

שנוי מיקום טקסט – כתב ירוק

✚ **עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לרופא:**

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be counselled about the potential risk of neural tube defects with dolutegravir (a component of Juluca, see below), including consideration of effective contraceptive measures.

If a woman plans pregnancy, the benefits and the risks of continuing treatment with Juluca should be discussed with the patient.

##### Pregnancy

Lower exposures of dolutegravir and rilpivirine were observed during pregnancy (see sections 5.1, 5.2). In phase 3 studies, lower rilpivirine exposure, similar to that seen during pregnancy, has been associated with an increased risk of virological failure. The use of Juluca during pregnancy is not recommended.

~~The safety and efficacy of a dual regimen has not been studied in pregnancy.~~

A large amount of data on pregnant women (more than 1000 exposed outcomes) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity associated with dolutegravir. A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity of rilpivirine.

There are no or limited amount (less than 300 exposed outcomes) from the use of this dual combination in pregnancy.

The safety and efficacy of a dual therapy with dolutegravir + rilpivirine has not been studied in pregnancy.

Human experience from a birth outcome surveillance study in Botswana shows a small increase of neural tube defects; 7 cases in 3,591 deliveries (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) to mothers taking dolutegravir-containing regimens at the time of conception compared to 21 cases in 19,361 deliveries (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) to women exposed to non-dolutegravir regimens at the time of conception. Two large birth outcome surveillance studies (more than 14,000 pregnancy outcomes) in Botswana (Tsepamo) and Eswatini, and other sources, do not indicate an increased risk for neural tube defects after dolutegravir exposure.

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%).

Data from the Tsepamo study show no significant difference in the prevalence of neural tube defects (0.11%) in infants whose mothers were taking dolutegravir at conception (more than 9,400 exposures) compared to those taking non-dolutegravir containing antiretroviral regimens at conception (0.11%), or compared to women without HIV (0.07%).

Data from the Eswatini study show the same prevalence of neural tube defects (0.08%) in infants whose mothers were taking dolutegravir at conception (more than 4,800 exposures), as infants of women without HIV (0.08%).

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). Most neural tube defects occur within the first 4 weeks of embryonic development after conception (approximately 6 weeks after the last menstrual period).

Data analysed from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) of more than 1000 pregnancies with first trimester dolutegravir treatment and between 300-1000 pregnancies with first trimester rilpivirine treatment, do not indicate an increased risk of major birth defects with either dolutegravir or rilpivirine compared to the background rate or women with HIV in over 600 women exposed to dolutegravir during pregnancy but are currently insufficient to address the risk of neural tube defects. There are no or limited amount of APR data (less than 300 first trimester exposures) from the use of dolutegravir + rilpivirine in pregnant women.

In animal reproductive toxicology studies with dolutegravir, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified. (see section 5.3). For rilpivirine, animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3).

More than 1000 outcomes from exposure to dolutegravir during second and third trimester pregnancy indicate no evidence of increased risk of foetal/neonatal toxicity.

Dolutegravir crosses the placenta in humans. In pregnant women living with HIV, the median foetal umbilical cord concentration of dolutegravir was approximately 1.3-fold greater compared with the maternal peripheral plasma concentration.

There is insufficient information on the effects of dolutegravir on neonates.

Animal studies with rilpivirine do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

...

**עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לצרכן:**

**2. לפני השימוש בתרופה**

...

## הריון, הנקה

### הריון

אם את בהריון, חושבת שיתכן שאת בהריון, או אם את מתכננת להרות:

← השימוש בג'ולוקה אינו מומלץ. התייעצי עם הרופא שלך.

נטילת ג'ולוקה בזמן הכניסה להריון או במהלך 6 השבועות הראשונים של ההריון עלולה להעלות גם את הסיכון לסוג של מום מולד הנקרא מום של הצינור העצבי (neural tube defect) כגון שדרה שסועה (spina bifida) (חוט שדרה פגום). במידה והינך יכולה להכנס להריון בזמן נטילת ג'ולוקה

← דברי עם הרופא שלך ודוני איתו על הצורך בשימוש באמצעי מניעה כגון: קונדום או גלולות.

יש ליידע את הרופא באופן מיידי אם נכנסת להריון או אם את מתכננת להרות. הרופא שלך יבדוק את הטיפול שלך. אין להפסיק לקחת ג'ולוקה מבלי להתייעץ עם הרופא שלך, משום שזה עלול לפגוע ברך ובעוברך.

...

**קיימים עדכונים נוספים.** למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן המעודכנים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:  
<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug> וניתן לקבלם מודפס על-ידי פניה לחברת גלקסוסמיתקליין: רח' בזל 25 פתח תקוה בטלפון: 03-9297100.

בברכה,

טניה רשקובן  
רוקחת ממונה