

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 52 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos rosas, ovalados, biconvexos, de aproximadamente 14 x 7 mm, grabados con “SV J3T” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Juluca está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en una pauta antirretroviral estable de al menos seis meses sin antecedentes de fracaso virológico y sin resistencia conocida o sospechada a cualquier inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o inhibidor de la integrasa (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Dolutegravir/rilpivirina debe ser recetado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH-1.

Posología

La dosis recomendada de Juluca es de un comprimido una vez al día. El comprimido se debe tomar con una comida (ver sección 5.2).

Existen disponibles medicamentos con dolutegravir o rilpivirina por separado para aquellos casos en que está indicada la interrupción o el ajuste de dosis de uno de los principios activos (ver sección 4.5). En estos casos, el médico debe hacer referencia a las fichas técnicas de estos medicamentos.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida una dosis de Juluca, tomará la dosis olvidada con una comida tan pronto como le sea posible, siempre que la siguiente dosis no esté prevista dentro de las próximas 12 horas. Si la siguiente dosis está dentro de las próximas 12 horas el paciente no tomará la dosis olvidada y simplemente reanudará la pauta posológica habitual.

Si el paciente vomita dentro de las 4 horas desde la toma de dolutegravir/rilpivirina, se tomará otro comprimido de dolutegravir/rilpivirina con una comida. Si el paciente vomita pasadas más de 4 horas tras la toma de dolutegravir/rilpivirina, el paciente no tomará otra dosis hasta la próxima dosis establecida.

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados disponibles acerca del uso de Juluca en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los adultos más jóvenes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, dolutegravir/rilpivirina se debe utilizar con precaución, ya que las concentraciones plasmáticas de rilpivirina pueden aumentar como consecuencia de la disfunción renal (ver secciones 4.5 y 5.2). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se espera que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal afecten a la exposición a dolutegravir o rilpivirina (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh). Dolutegravir/rilpivirina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh); por lo tanto, dolutegravir/rilpivirina no está recomendado en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Juluca en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral

Juluca se administrará por vía oral, una vez al día, con una comida (ver sección 5.2). Se recomienda que el comprimido recubierto con película se trague entero con agua y no se mastique ni triture.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No se debe administrar conjuntamente con los siguientes medicamentos:

- fampridina (también conocido como dalfampridina);
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- rifampicina, rifapentina;
- inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- dexametasona sistémica, excepto en tratamiento de dosis única;
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, que se caracterizan por erupción, hallazgos constitucionales, y a veces, disfunción orgánica, incluidas reacciones hepáticas graves. Se debe interrumpir dolutegravir/rilpivirina de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluido, pero no limitado a, erupción grave o erupción acompañada de elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluidas aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. El retraso en la interrupción del tratamiento con dolutegravir/rilpivirina tras la aparición de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Tales cambios pueden estar en parte relacionados con el control de la enfermedad y el estilo de vida. Para los lípidos y el peso, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorizar los lípidos y glucosa en sangre, se hace referencia a las guías establecidas para el tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar según sea clínicamente apropiado.

Cardiovascular

A dosis por encima de las terapéuticas (75 mg y 300 mg una vez al día), rilpivirina se ha asociado con prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) (ver las secciones 4.5 y 5.1). Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia con un efecto clínicamente relevante en el QTc. Dolutegravir/rilpivirina se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos con riesgo conocido de *Torsade de Pointes*.

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes de que dolutegravir/rilpivirina no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, elevado índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición a largo plazo al TARC. Se debe indicar a los pacientes que busquen ayuda médica si experimentan dolor articular, rigidez en las articulaciones o dificultad de movimiento.

Pacientes con hepatitis B o C

No hay datos clínicos disponibles en pacientes co-infectados por hepatitis B. Los médicos se deben referir a las guías actuales de tratamiento del VIH para el tratamiento de pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B. Existen datos limitados en pacientes co-infectados por hepatitis C. Se observó una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas (grado 1) en pacientes tratados con dolutegravir y rilpivirina co-infectados por hepatitis C, comparado con aquellos no estaban co-infectados. Se recomienda controlar la función hepática en pacientes co-infectados por hepatitis B y/o C.

Interacciones con otros medicamentos

Dolutegravir/rilpivirina no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del VIH (ver sección 4.5).

Juluca no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir o rilpivirina, excepto en caso de administración concomitante con rifabutina (ver sección 4.5).

Antagonistas de los receptores H₂

Dolutegravir/rilpivirina no se debe administrar conjuntamente con antagonistas de receptores H₂. Se recomienda que estos medicamentos se administren 12 horas antes o 4 horas después de administrar dolutegravir/rilpivirina (ver sección 4.5).

Antiácidos

Dolutegravir/rilpivirina no se debe administrar conjuntamente con antiácidos. Se recomienda que estos medicamentos se administren 6 horas antes o 4 horas después de administrar dolutegravir/rilpivirina (ver sección 4.5).

Suplementos y multivitamínicos

Los suplementos de calcio o hierro, o multivitamínicos se deben administrar al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina, con una comida. Si no se pudieran tomar suplementos de calcio o hierro, o multivitamínicos al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina, se recomienda administrar estos suplementos 6 horas antes o 4 horas después de tomar dolutegravir/rilpivirina (ver sección 4.5).

Metformina

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Se debe tener en cuenta el ajuste de dosis de metformina al comenzar e interrumpir la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con metformina para mantener el control glucémico (ver sección 4.5). Metformina se elimina por vía renal y, por lo tanto, es importante controlar la función renal cuando se está en tratamiento con ésta y con dolutegravir/rilpivirina. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (estadio 3a aclaramiento de creatinina (CrCl) 45-59 ml/min) y se recomienda una precaución especial. Se debe tener muy en cuenta la reducción de la dosis de metformina.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después de iniciar el TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También, se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

Excipientes

Juluca contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Juluca está pensado para usarse como pauta completa para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no se debe administrar junto con otros antirretrovirales para el tratamiento del VIH. Por lo tanto, no se proporciona información con respecto a interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Juluca contiene dolutegravir y rilpivirina, por tanto cualquier interacción identificada con estos principios activos aplica para Juluca. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de dolutegravir y rilpivirina

Dolutegravir se elimina principalmente por metabolismo por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir es también sustrato de UGT1A3, UGT1A9, citocromo P450 (CYP)3A4, glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP); por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 1). La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina y otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por determinados medicamentos antiácidos (ver Tabla 1).

Rilpivirina se metaboliza principalmente por CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden por tanto afectar al aclaramiento de rilpivirina (ver sección 5.2). La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con medicamentos que inducen el CYP3A puede dar lugar a disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina (ver Tabla 1). La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con medicamentos que inhiben el CYP3A puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (ver Tabla 1). En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la combinación de dolutegravir/rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A sólo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo (ver sección 4.2).

La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con medicamentos que aumentan el pH gástrico puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría reducir el efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina.

Efecto de dolutegravir y rilpivirina en la farmacocinética de otros medicamentos

En base a los datos *in vivo* y/o *in vitro* no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de medicamentos que son sustrato de las enzimas o transportadores más importantes como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información ver sección 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibió el transportador de cationes orgánico renal (OCT) 2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármaco 1 (MATE1). *In vivo*, se observó en los pacientes un descenso del aclaramiento de creatinina del 10-14% (fracción de secreción dependiente de OCT2 y transportador MATE1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos para los cuales la excreción sea dependiente de OCT2 y/o MATE1 (ej. fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 1 y las secciones 4.3 y 4.4).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores de recaptación renal, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. En base a la falta de efecto en la farmacocinética *in vivo* del sustrato OAT de tenofovir, no es probable la inhibición *in vivo* de OAT1. La inhibición de OAT3 no se ha estudiado *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción sea dependiente de OAT3.

Rilpivirina 25 mg una vez al día no es probable que produzca un efecto clínicamente significativo en la exposición a medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

Rilpivirina inhibe la P-gp *in vitro* (CI₅₀ es 9,2 µM). En un estudio clínico rilpivirina no afectó de manera significativa a la farmacocinética de la digoxina. Sin embargo, no se puede excluir por completo que rilpivirina pueda aumentar la exposición a otros medicamentos transportados por la P-gp que sean más sensibles a la inhibición P-gp intestinal, por ejemplo, dabigatrán etexilato.

Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K con una CI₅₀ de <2,7 nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo de momento son desconocidas.

Tabla de interacciones

En la Tabla 1 se enumeran las interacciones seleccionadas establecidas y teóricas entre dolutegravir, rilpivirina y medicamentos administrados conjuntamente.

(el aumento se indica como "↑", disminución "↓", sin cambio "↔", el área bajo la curva de concentración *versus* tiempo "AUC", la concentración máxima observada "C_{max}", mínima concentración observada como "C_{min}", la concentración al final del intervalo de dosificación "C_τ").

Tabla 1: Interacciones con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Principios activos antivirales		
Tenofovir disoproxilo /dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	No se requiere ajuste de dosis.
Tenofovir disoproxilo /rilpivirina ^{1,2}	Tenofovir ↔ Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
	Tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Tenofovir alafenamida /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Tenofovir alafenamida/ rilpivirina ¹	Rilpivirina ↔	
Lamivudina/dolutegravir	Dolutegravir ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Lamivudina/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Entecavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Entecavir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	

Daclatasvir/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	No se requiere ajuste de dosis.
Daclatasvir/rilpivirina	Daclatasvir ↔ Rilpivirina ↔	
Simeprevir/dolutegravir	Dolutegravir ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Simeprevir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 10%	
Sofosbuvir/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Sofosbuvir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C _{max} ↔	
Ledipasvir/sofosbuvir /dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
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 de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↑ 8%	

	C_{\min} ↑ 10% C_{\max} ↑ 8%	
Sofosbuvir/velpatasvir /dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Sofosbuvir/velpatasvir /rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C_{\min} ↔ C_{\max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{\max} ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{\min} ↔ C_{\max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C_{\min} ↔ C_{\max} ↔	
Ribavirina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Ribavirina/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Otros principios activos		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Digoxina/rilpivirina ¹	Rilpivirina ↔ Digoxina AUC ↔ C_{\min} NA C_{\max} ↔	
<i>Antiepilépticos</i>		
Carbamazepina /dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{\max} ↓ 33% C_{τ} ↓ 73%	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa las concentraciones plasmáticas de dolutegravir/rilpivirina dando lugar a una pérdida del efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver sección 4.3).
Carbamazepina /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas	

	CYP3A).	
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital /dolutegravir	Dolutegravir ↓ No estudiado. Se esperan reducciones debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición a la observada con carbamezepina	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa las concentraciones plasmáticas de dolutegravir/rilpivirina dando lugar a una pérdida del efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver sección 4.3).
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	
<i>Antimicóticos azólicos</i>		
Ketoconazol/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Ketoconazol/rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↑49% C _{min} ↑76% C _{max} ↑30% (inhibición de las enzimas CYP3A). Ketoconazol AUC ↓24% C _{min} ↓66% C _{max} ↔ (inducción de las enzimas CYP3A debido a dosis altas de rilpivirina en el estudio).	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol /rilpivirina	Rilpivirina ↑ No estudiado. Puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A).	
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan /dolutegravir	Dolutegravir ↓ No estudiado. Se esperan	La administración conjunta puede causar disminución en las concentraciones

Hierba de San Juan /rilpivirina	reducciones debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición a la observada con carbamezepina. Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con la hierba de San Juan está contraindicada (ver sección 4.3).
<i>Bloqueantes de canales de potasio</i>		
Fampridina (también conocido como dalfampridina) / Dolutegravir	Fampridina ↑	La administración conjunta de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la administración conjunta. La administración concomitante de fampridina con dolutegravir/rilpivirina está contraindicada (ver sección 4.3).
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol /dolutegravir Omeprazol/rilpivirina ^{1,2}	Dolutegravir ↔ (No estudiado) Rilpivirina AUC ↓40% C _{min} ↓33% C _{max} ↓40% (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico). Omeprazol AUC ↓14% C _{min} NA C _{max} ↓14%	La administración conjunta puede causar disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. Está contraindicada la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).	
<i>Antagonistas de los receptores H₂</i>		
Famotidina	Dolutegravir ↔	La combinación de dolutegravir/rilpivirina

<p>Cimetidina Nizatidina Ranitidina /dolutegravir</p> <p>Famotidina/rilpivirina^{1,2} 40 mg dosis única tomada 12 horas antes que rilpivirina</p> <p>Famotidina/rilpivirina^{1,2} 40 mg dosis única tomada 2 horas antes que rilpivirina</p> <p>Famotidina/rilpivirina^{1,2} 40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina</p> <p>Cimetidina Nizatidina Ranitidina /rilpivirina</p>	<p>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina AUC ↓9% C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirina AUC ↓76% C_{min} NA C_{max} ↓85% (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p> <p>Rilpivirina AUC ↑13% C_{min} NA C_{max} ↑21%</p> <p>Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p>	<p>y antagonistas de receptores H₂ se debe usar con especial precaución. Solo se pueden utilizar los antagonistas de receptores H₂ que se pueden tomar una vez al día.</p> <p>Los antagonistas de receptores H₂ se deben tomar bien separados en el tiempo desde la administración de dolutegravir/rilpivirina (mínimo 4 horas después o 12 horas antes).</p>
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
<p>Antiácidos (ej. hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico) /dolutegravir¹</p> <p>Antiácidos (ej. hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico) /rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓74% C_{max} ↓72% C₂₄ ↓74% (Complejo de unión a iones polivalentes).</p> <p>Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p>	<p>La combinación de dolutegravir/rilpivirina y antiácidos se debe usar con especial precaución. Los antiácidos se deben tomar claramente separados en el tiempo desde la administración de dolutegravir/rilpivirina (mínimo 6 horas antes o 4 horas después).</p>
<p>Suplementos de calcio /dolutegravir¹</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓39% C_{max} ↓37% C₂₄ ↓39% (Complejo de unión a iones polivalentes).</p>	<p>La combinación de dolutegravir/rilpivirina y suplementos se debe usar con especial precaución. Los suplementos de calcio, hierro o multivitamínicos se deben tomar al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina con comida.</p>
<p>Suplementos de hierro</p>	<p>Dolutegravir ↓</p>	

/dolutegravir ¹	AUC ↓54% C _{max} ↓57% C ₂₄ ↓56% (Complejo de unión a iones polivalentes).	Si los suplementos de calcio, de hierro o multivitamínicos no se pueden administrar al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina, estos suplementos se deben tomar claramente separados en el tiempo desde la administración de dolutegravir/rilpivirina (mínimo 6 horas antes o 4 horas después).
Multivitamínicos /dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓33% C _{max} ↓35% C ₂₄ ↓32% (Complejo de unión a iones polivalentes).	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑11% C _{max} ↑6% C _r ↑17%	No se requiere ajuste de dosis.
Prednisona/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Dexametasona /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. Está contraindicada la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con dexametasona sistémica (excepto como dosis única) ver sección 4.3. Se deben considerar otras alternativas, en especial para el tratamiento a largo plazo.
Dexametasona/rilpivirina (sistémica, excepto para uso en dosis única)	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan descensos dosis dependientes en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina/dolutegravir ¹	Metformina ↑ AUC ↑79% C _{min} NA C _{max} ↑66%	Se debe considerar un ajuste de dosis de metformina cuando se empiece y acabe la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con metformina, para mantener el control glucémico. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de dosis de metformina cuando se administra conjuntamente con dolutegravir, por el riesgo aumentado de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido a un aumento de la concentración de metformina (sección 4.4).
Metformina/rilpivirina ¹	Metformina AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifampicina/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓54% C _{max} ↓43% C _r ↓72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A).	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifampicina/rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina	

	<p>AUC ↓ 80% C_{min} ↓ 89% C_{max} ↓ 69% (inducción de enzimas CYP3A).</p> <p>Rifampicina AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔</p>	
<p>Rifabutina/dolutegravir¹</p> <p>Rifabutina/rilpivirina¹ 300 mg una vez al día²</p> <p>300 mg una vez al día (+ 25 mg rilpivirina una vez al día)</p> <p>300 mg una vez al día (+ 50 mg rilpivirina una vez al día)</p>	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_{τ} ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A).</p> <p>Rifabutina AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31%</p> <p>Rilpivirina AUC ↑ 16%* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43%*</p> <p>* comparada con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día</p> <p>(inducción de enzimas CYP3A).</p>	<p>Es probable que la administración conjunta cause descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de enzimas CYP3A). Cuando Juluca se administra de forma conjunta con rifabutina, se debe tomar un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina al día, al mismo tiempo que Juluca (existe disponible una formulación separada de rilpivirina para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).</p>
Rifapentina/dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ (No estudiado)</p>	<p>La administración conjunta puede causar descensos significativos en las</p>

Rifapentina/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.	concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina (inducción de enzimas CYP3A). Está contraindicada la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con rifapentina (ver sección 4.3).
<i>Antimaláricos</i>		
Arteméter/lumefantrina /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La combinación de dolutegravir/rilpivirina con arteméter/lumefantrina se debe usar con precaución.
Artemetero/lumefantrina /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se espera disminución en la exposición a rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	
Atovacuona/proguanil /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Atovacuona/proguanil /rilpivirina	Rilpivirina ↔ No estudiado.	
<i>Antibióticos macrólidos</i>		
Claritromicina Eritromicina /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	Cuando sea posible, se deben considerar otras opciones, como azitromicina.
Claritromicina Eritromicina /rilpivirina	Rilpivirina ↑ No estudiado. Se espera exposición aumentada de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A).	
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) ¹ y Norelgestromina (NGMN) ¹ /dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir o rilpivirina no cambiaron de forma clínicamente relevante las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norelgestromina (dolutegravir) o noretindrona (rilpivirina). No se requiere ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administra conjuntamente con Juluca.
Etinil estradiol (EE) ¹ y Noretindrona ¹ /rilpivirina	Rilpivirina ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Noretindrona ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	

	*basado en controles históricos.	
<i>Analgésicos</i>		
Metadona/dolutegravir ¹ Metadona/rilpivirina ¹	<p>Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_τ ↓ 1%</p> <p>Rilpivirina AUC ↔* C_{min} ↔* C_{max} ↔*</p> <p>R(-) metadona AUC ↓ 16% C_{min} ↓ 22% C_{max} ↓ 14%</p> <p>* basado en controles históricos.</p>	No se requieren ajustes de dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con dolutegravir/rilpivirina. Sin embargo, se recomienda un control clínico, ya que es posible que el tratamiento de mantenimiento de metadona tenga que ajustarse en algunos pacientes.
Paracetamol/dolutegravir Paracetamol/rilpivirina ^{1,2}	<p>Dolutegravir ↔ (No estudiado)</p> <p>Rilpivirina AUC ↔ C_{min} ↑ 26% C_{max} ↔</p> <p>Paracetamol AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔</p>	No se requiere ajuste de dosis.
<i>Anticoagulantes</i>		
Dabigatrán etexilato /dolutegravir Dabigatrán etexilato /rilpivirina	<p>Dolutegravir ↔ (No estudiado)</p> <p>Rilpivirina ↔ No estudiado. Dabigatrán etexilato ↑ No se puede excluir riesgo de aumentos en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición de P-gp intestinal).</p>	Se debe utilizar con precaución la combinación de dolutegravir/rilpivirina y dabigatrán.
<i>Inhibidores de la HMG CO-A reductasa</i>		
Atorvastatina /dolutegravir Atorvastatina/rilpivirina ^{1, 2}	<p>Dolutegravir ↔ (No estudiado)</p> <p>Rilpivirina AUC ↔ C_{min} ↔</p>	No se requiere ajuste de dosis.

	$C_{max} \downarrow 9\%$ Atorvastatina AUC \leftrightarrow $C_{min} \downarrow 15\%$ $C_{max} \uparrow 35\%$	
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil/dolutegravir	Dolutegravir \leftrightarrow	No se requiere ajuste de dosis.
Sildenafil/rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC \leftrightarrow $C_{min} \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Sildenafil AUC \leftrightarrow C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	No se requiere ajuste de dosis.
Vardenafilo Tadalafilo /dolutegravir	Dolutegravir \leftrightarrow (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Vardenafilo Tadalafilo /rilpivirina	Rilpivirina \leftrightarrow (No estudiado)	

¹La interacción entre dolutegravir y/o rilpivirina y el medicamento se evaluó en un ensayo clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son estimaciones.

²Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina evaluando el efecto máximo del medicamento administrado conjuntamente.

NA – No aplicable

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Hay información limitada disponible sobre la potencial interacción farmacodinámica entre rilpivirina y medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el ECG. En un ensayo con voluntarios sanos, a dosis por encima de las terapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) se ha demostrado que prolonga el intervalo QTc del ECG (ver sección 5.1). Dolutegravir/rilpivirina se debe administrar con precaución cuando se administra de forma conjunta con medicamentos con riesgo conocido de *Torsade de Pointes*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (un componente de Juluca, ver más abajo), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas.

Si una mujer planea quedarse embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Juluca.

Embarazo

Durante el embarazo se observaron exposiciones más bajas a dolutegravir y rilpivirina (ver las secciones 5.1, 5.2). En estudios de fase 3, una menor exposición a rilpivirina, similar a la observada

durante el embarazo, se ha asociado con un mayor riesgo de fracaso virológico. No se recomienda utilizar Juluca durante el embarazo.

La seguridad y eficacia del régimen dual no se ha estudiado durante el embarazo.

La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) de madres en regímenes de tratamiento que contienen dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con 21 casos de 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción.

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último periodo menstrual).

Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural.

En estudios de toxicología reproductiva con dolutegravir en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección 5.3).

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición a dolutegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal.

Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre.

No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos.

Los estudios realizados en animales con rilpivirina no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si rilpivirina se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que rilpivirina se excreta en la leche. Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeña cantidad (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir o rilpivirina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no indican efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Juluca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado fatiga, mareo y somnolencia durante el tratamiento con los componentes de Juluca. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Juluca.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Juluca (en ensayos clínicos; ver sección 5.1) fueron diarrea (2%) y cefalea (2%).

La reacción adversa más grave, relacionada con el tratamiento con dolutegravir (de los datos agrupados en los ensayos de Fase IIb y III), observada en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las fuentes de información para la base de datos de seguridad incluyen 2 estudios idénticos, aleatorizados y abiertos SWORD-1 y SWORD-2 (ver sección 5.1), estudios agrupados de componentes individuales y experiencia posterior a la comercialización.

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas consideradas, al menos, posiblemente relacionadas con los componentes de Juluca, de estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización, de acuerdo a la de clasificación por sistemas de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Lista de reacciones adversas de Juluca basadas en el estudio clínico y la experiencia poscomercialización con Juluca y sus componentes individuales

Clasificación por Sistemas de Órganos (SOC)	Categoría de frecuencia*	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y sistema linfático	frecuentes	recuento de leucocitos disminuido hemoglobina disminuida recuento de plaquetas disminuido
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	hipersensibilidad (ver sección 4.4)
	frecuencia no conocida	síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y la nutrición	muy frecuentes	colesterol total elevado (en ayunas) colesterol LDL elevado (en ayunas)
	frecuentes	apetito disminuido triglicéridos elevados (en ayunas)
Trastornos psiquiátricos	muy frecuentes	insomnio
	frecuentes	sueños anormales depresión trastornos del sueño estado de ánimo deprimido ansiedad

	poco frecuentes	ideas o intentos de suicidio (en especial en pacientes con antecedentes previos de depresión o de enfermedad psiquiátrica), crisis de angustia
	raras	suicidio consumado (especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	cefalea mareo
	frecuentes	somnolencia
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	náuseas amilasa pancreática elevada diarrea
	frecuentes	dolor abdominal vómitos flatulencia lipasa elevada molestia abdominal dolor abdominal alto boca seca
Trastornos hepatobiliares	muy frecuentes	transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) elevadas)
	frecuentes	bilirrubina elevada
	poco frecuentes	hepatitis
	raras	fallo hepático agudo**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	erupción prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes	artralgia mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	fatiga
Exploraciones complementarias	frecuentes	elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK), aumento de peso
<p>* Las frecuencias se asignan en base a las frecuencias máximas observadas en los estudios SWORD o estudios con los componentes individuales.</p> <p>** Esta reacción adversa se identificó a través de la vigilancia poscomercialización de dolutegravir en combinación con otros antirretrovirales (ARVs). La categoría de frecuencia de rara se estimó en base a los informes poscomercialización.</p>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anomalías de laboratorio

Dolutegravir o rilpivirina se han asociado con creatinina sérica elevada al administrarlos con otros medicamentos antirretrovirales durante la primera semana de tratamiento. La elevación de creatinina sérica tuvo lugar en las cuatro primeras semanas de tratamiento con dolutegravir/rilpivirina y se mantuvo estable a lo largo de 148 semanas. Se observó un cambio medio desde el inicio de 9,86 µmol/l (SD 10,4 µmol/l) después de 148 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con la inhibición del transportador activo y no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral puede aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han identificado síntomas o signos específicos tras la sobredosis aguda con dolutegravir o rilpivirina, aparte de los incluidos como reacciones adversas.

Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay un tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir/rilpivirina. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, que incluye la vigilancia de las constantes vitales y el ECG (intervalo QT), según sea necesario. Dado que dolutegravir y rilpivirina presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que estas sustancias se eliminen de forma significativa por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH-1, combinaciones. Código ATC: J05AR21

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH mediante la unión al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Rilpivirina es un inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) del VIH-1. La actividad de rilpivirina se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α , β y γ del ADN celular humano.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

La CI_{50} para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 osciló entre 0,7-2 nM. Se observaron CI_{50} similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI_{50} medio fue de 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI_{50} media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

Rilpivirina mostró actividad frente a muestras de laboratorio de cepas salvajes del VIH-1 en una línea de linfocitos T plenamente infectada con una mediana de CI_{50} para el VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirina mostró una actividad *in vitro* limitada frente al VIH-2 con valores de CI_{50} comprendidos entre 2.510 y 10.830 nM.

Rilpivirina, también, mostró actividad antiviral contra una amplia variedad de cepas primarias del VIH-1 del grupo M (subtipos A, B, C, D, F, G, H) con valores de CI_{50} comprendidos entre 0,07 y 1,01 nM y contra cepas primarias del grupo O con valores de CE_{50} que oscilaron entre 2,88 y 8,45 nM.

Efecto en el suero humano y proteínas séricas

En 100% de suero humano, la variación media de dolutegravir por proteínas fue de 75 veces, resultando en una CI_{90} ajustada a proteínas de 0,064 μ g/ml.

Se observó una reducción en la actividad antiviral de rilpivirina en presencia de 1 mg/ml de glicoproteína alfa-1-ácida, 45 mg/ml de albúmina sérica humana y 50% de suero humano como demuestra la mediana de las tasas de CI_{50} de 1,8; 39,2 y 18,5, respectivamente.

Resistencia

Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Para dolutegravir, cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, las mutaciones seleccionadas aparecieron lentamente, con sustituciones en las posiciones S153Y y F. Estas mutaciones no fueron seleccionadas en pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron las mutaciones E92Q (*Fold Change* (FC) 3) y G193E (FC 3). Estas mutaciones se seleccionaron en pacientes con resistencia previa a raltegravir y que posteriormente se trataron con dolutegravir (listados como una mutación secundaria para dolutegravir).

En otros experimentos de selección utilizando aislados clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislados (tras 20 semanas y en adelante). En aislados del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislados. Durante el desarrollo clínico en Fase III, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no se detectó en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa de Fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan a la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias (excluyendo Q148) en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece a niveles cercanos o iguales a los de la cepa salvaje. En el caso de mutaciones Q148 se observa un aumento de FC a medida que aumenta el número de mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también se verificó *in vitro* en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida. En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios, alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias acumuladas asociadas a raltegravir con el consecuente aumento del FC a valores >10.

No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC vs virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta.

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivos celulares a partir de cepas salvajes de VIH-1 de diferentes orígenes y subtipos, así como de VIH-1 resistente a los ITINN. Las mutaciones asociadas a resistencia más frecuentes que aparecieron fueron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I. La resistencia a rilpivirina se estableció como el valor de FC de la CE_{50} por encima del punto de corte biológico (*biological cut off*, BCO) del ensayo.

Resistencias in vivo

Durante 48 semanas con datos comparativos, dos sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina y dos sujetos que continuaron con su régimen antirretroviral (TAR) actual experimentaron fracaso virológico confirmado que condujeron al criterio de retirada (RVC) en los estudios agrupados SWORD-1 (201636) y SWORD-2 (201637). En los datos agrupados, once sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina cumplieron los criterios con RVC hasta la semana 148, ver Tabla 3. Las sustituciones E138E/A y M230M/L asociadas con ITINN se detectaron en tres y dos sujetos en el momento de retirada.

Tabla 3: Resumen de las resistencias por clase de fármaco para sujetos que cumplen criterio de retirada virológica confirmada en los grupos de *switch* temprano y *switch* tardío de los estudios SWORD

Régimen / exposición al tratamiento (semanas)*	ARN del VIH 1 (c/ml) (momento temporal)		Mutación por clase de fármaco (FC)***			
			INI		ITINN	
	SRV	RVC**	Basal	RV	Basal	RV
DTG+RPV / 36	88 (Sm24)	466 (Sm24VNP)	G193E	G193E (1,02)	ninguna	ninguna
DTG+RPV / 47	1.059.771 (Sm36)	1.018 (Sm36VNP)	ninguna	ninguna	ninguna	K101K/E (0,75)
DTG+RPV / 21	162 (Sm64)	217 (Sm76)	L74I	NR	V108I	NR
DTG+RPV / 17	833 (Sm64)	1.174 (Sm64VNP)	N155N/H G163G/R	V151V/I (NR)	ninguna	ninguna
DTG+RPV / 88	278 (Sm76)	2.571 (Sm88)	ninguna	ninguna	ninguna	E138E/A (1,61)
DTG+RPV / 92	147 (Sm88)	289 (Sm88VNP)	ND	ninguna	NR	K103N (5,24)
DTG+RPV / 105	280 (Sm88)	225 (Sm100)	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna
DTG+RPV / 105	651 (Sm100)	1.105 (Sm100VNP)	G193E	NR	K101E, E138A	K101E, E138A, M230M/L (31)
DTG+RPV / 120	118 (Sm112)	230 (Sm112VNP)	E157Q G193E, T97T/A	E157Q, G193E (1,47)	ninguna	M230M/L (2)
DTG+RPV / 101	4.294 (Sm136)	7.247 (Sm136VNP)	NR	NR	NR	E138A, L100L/I (4,14)

* En un sujeto el estudio de resistencias en el momento del fracaso virológico falló, por lo que no se incluyen detalles en esta tabla.

** RVC se cumplió con 2 cargas virales consecutivas después del Día 1 ≥ 50 c/ml, siendo la segunda >200 c/ml.

*** El ensayo en el basal solo proporciona datos genotípicos y no fenotípicos.

TAR = régimen antirretroviral; DTG+RPV = dolutegravir más rilpivirina

SRV = sospecha de retirada virológica; RVC = retirada virológica confirmada; Basal = resultados de las pruebas de resistencia en el basal; RV = resultados de las pruebas de resistencia cuando se alcanzan el criterio de RVC; Sm = semana; VNP = visita no programada; "ND" las prueba en el basal no se realizaron debido a que las muestras de PBMC/sangre no se recogieron; "ninguna" indica que no se observaron resistencias; "NR" indica que no se notificaron los resultados debido a un fallo en la determinación o no disponibilidad de la muestra.

En pacientes sin tratamiento previo que recibieron dolutegravir + 2 ITIAN en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los INI, ni a ITIAN (n=876, seguimiento de 48-96 semanas).

En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero sin tratamiento previo a INI (estudio SAILING), se observaron sustituciones en la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento a 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92 y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes en la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con INI o infectado por un virus resistente a INI. La mutación R263K también se seleccionó *in vitro* (ver arriba).

En el análisis agrupado de resistencias a semana 48 de los estudios de Fase III de rilpivirina en pacientes sin tratamiento previo, 62 pacientes con fracaso virológico (de un total de 72) del grupo de rilpivirina presentaban datos sobre resistencias en el momento basal y en el momento del fracaso. En este análisis, las mutaciones asociadas a resistencia (*RAMs*) a los ITINN que aparecieron en al menos 2 fracasos virológicos a rilpivirina fueron: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y y F227C. En los estudios, la presencia de las mutaciones V90I y V189I en el momento basal no afectó a la respuesta. La mutación E138K apareció de forma más frecuente durante el tratamiento con rilpivirina, generalmente en combinación con la mutación M184I. En el análisis a semana 48, 31 de los 62 fracasos virológicos a rilpivirina tenían *RAMs* tanto a ITINN como a ITIAN; 17 de estos 31 tenían una combinación de E138K y M184I. Las mutaciones más frecuentes fueron las mismas en el análisis a semana 48 que a semana 96. Desde el análisis a semana 48 hasta semana 96, se produjeron 24 fracasos virológicos adicionales (3,5%) y 14 (2,1%) en el grupo de rilpivirina y en el de efavirenz, respectivamente.

Resistencia cruzada

Mutagénesis dirigida frente a INI

La actividad de dolutegravir se determinó frente a un conjunto de 60 cepas de VIH-1 con mutagénesis dirigida frente a INI (28 con mutaciones únicas y 32 con 2 o más mutaciones). Las mutaciones únicas resistentes a INI T66K, I151L y S153Y provocaron una reducción en la FC de más de dos veces en la sensibilidad de dolutegravir (rango FC: 2,3 a 3,6 veces respecto a la referencia). Combinaciones de múltiples mutaciones T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, y mutaciones en E138/G140/Q148 mostraron una reducción en la FC de más de 2 veces en la sensibilidad de dolutegravir (rango FC: 2,5 a 21 veces respecto a la referencia).

Mutagénesis dirigida frente a ITINN

En un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH-1 con una con una sustitución de aminoácidos en posiciones de la TI asociadas a resistencia a los ITINN, incluidas las más frecuentes K103N e Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral ($FC \leq BCO$) frente a 64 (96%) de estas cepas.

Las únicas mutaciones asociadas a resistencia que se asociaron a una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I e Y181V. La presencia de K103N, por sí misma, no produjo una reducción en la sensibilidad a rilpivirina, sin embargo, la combinación de K103N y L100I resultó en una reducción de 7 veces la sensibilidad a rilpivirina.

Considerando todos los datos disponibles *in vitro* e *in vivo*, las siguientes mutaciones cuando están presentes en el momento basal es probable que afecten a la actividad de rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I o M230L.

Cepas clínicas recombinantes

Se analizó la sensibilidad a dolutegravir en setecientos cinco aislados con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir presentó un FC < 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

Rilpivirina conservó la sensibilidad ($FC \leq BCO$) frente al 62% de 4.786 cepas clínicas de VIH-1 recombinantes resistentes a efavirenz y/o a nevirapina.

Pacientes adultos sin tratamiento previo infectados por el VIH-1

En el análisis agrupado a 96 semanas de fracaso virológico de pacientes con carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml y resistencia a rilpivirina (n=5), los sujetos presentaron resistencia cruzada a efavirenz (n=3), etravirina (n=4) y nevirapina (n=1).

Efectos en el electrocardiograma

El efecto de rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día en el intervalo QTcF fue evaluado en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y control activo y cruzado (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 60 adultos sanos, con 13 medidas durante 24 horas en estado estacionario. Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asoció con un efecto clínicamente significativo en el intervalo QTc.

Cuando se estudiaron en adultos sanos dosis supraterapéuticas de rilpivirina, 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día, la media máxima ajustada por tiempo (límite superior del IC 95%) de las diferencias en el intervalo QTcF vs placebo tras la corrección en función del basal fue de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) ms, respectivamente. La administración de rilpivirina en el estado estacionario a dosis de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día dio lugar a una C_{max} media de 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, más altas que la C_{max} media en el estado estacionario observada con la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día (ver sección 4.4).

No se observaron efectos relevantes con dolutegravir en el intervalo QTc, con dosis, aproximadamente, tres veces superiores a la dosis clínica.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de cambiar de una pauta antirretroviral (con 2 ITIAN más un INI, un ITINN o un IP) a una pauta de 2 fármacos (dolutegravir 50 mg y rilpivirina 25 mg) en 2 ensayos idénticos a 48 semanas, aleatorizados, abiertos, multicéntricos, paralelos, de no inferioridad, SWORD-1 (201636) y SWORD-2 (201637). Se reclutaron sujetos si estaban en su primera o segunda pauta antirretroviral sin antecedentes de fracaso virológico, no tenían resistencia sospechada o conocida a ningún antirretroviral y con supresión virológica estable (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cribado. Se aleatorizó a los pacientes 1:1 para continuar su tratamiento (TAR actual) o cambiar a la pauta de dolutegravir más rilpivirina una vez al día. La variable primaria de eficacia para los estudios SWORD fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml plasmático a semana 48 (algoritmo *Snapshot* para la población por intención de tratar expuesta, ITT-E).

Al inicio, en el análisis agrupado, las características eran similares entre ambos grupos de tratamiento, la mediana de edad de los sujetos fue de 43 años (28%, 50 años de edad o más; 3%, 65 años de edad o más), 22% eran mujeres, el 20% no eran caucásicos, 77% eran categoría A de los CDC, la mediana del

recuento de células CD4⁺ fue en torno a 600 células por mm³ con un 11% teniendo un recuento de células CD4⁺ menor de 350 células por mm³. En el análisis agrupado, 54%, 26% y 20% de los sujetos estaban recibiendo ITINN, IP, o INI (respectivamente) como tercer agente basal de tratamiento antes de la aleatorización.

El análisis primario agrupado demostró que dolutegravir más rilpivirina era no inferior al TAR actual, un 95% de sujetos en ambos grupos alcanzaron el desenlace primario de ARN del VIH-1 <50 copias/ml plasmático a semana 48 en base al algoritmo *Snapshot* (Tabla 4).

El desenlace primario y otros resultados (incluidos los resultados de covariables basales clave) del análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado a 48 semanas (algoritmo Snapshot)

	Análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 ***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	TAR actual N=511 n (%)
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	486 (95%)	485 (95%)
Diferencia de tratamiento*	-0,2 (-3,0 a 2,5)	
Sin respuesta virológica **	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Razones</u>		
Datos en ventana no <50 copias/ml	0	2 (<1%)
Interrupción por falta de eficacia	2 (<1%)	2 (<1%)
Interrupción por otras razones no <50 copias/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Cambio en TAR	0	1 (<1%)
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48	24 (5%)	20 (4%)
<u>Razones</u>		
Interrupción por evento adverso o muerte	17 (3%)	3 (<1%)
Interrupción por otros motivos	7 (1%)	16 (3%)
Sin datos en la ventana pero sí en el estudio	0	1 (<1%)
ARN del VIH-1 <50 copias/ml según covariables basales		
	n/N (%)	n/N (%)
CD4⁺ (células/ mm³) basales		
<350	51/58 (88%)	46/52 (88%)
≥350	435/455 (96%)	439/459 (96%)
3^{er} agente basal		
INI	99/105 (94%)	92/97 (95%)
ITINN	263/275 (96%)	265/278 (95%)
IP	124/133 (93%)	128/136 (94%)
Sexo		
Masculino	375/393 (95%)	387/403 (96%)
Femenino	111/120 (93%)	98/108 (91%)
Raza		
Caucásica	395/421 (94%)	380/400 (95%)
Afroamericana/herencia africana/ otras	91/92 (99%)	105/111 (95%)
Edad (años)		
<50	350/366 (96%)	348/369 (94%)
≥50	136/147 (93%)	137/142 (96%)
<p>* Ajustada por factores de estratificación basal y evaluada usando un margen de no inferioridad de -8%.</p> <p>** La no-inferioridad de dolutegravir más rilpivirina frente a TAR actual, en la proporción de sujetos clasificados como no respondedores virológicos, se demostró usando un margen de no inferioridad del 4%. Diferencia ajustada (IC 95%) -0,6 (-1,7 a 0,6).</p> <p>*** Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales, para los cuales las diferencias en proporciones alcanzando el desenlace primario de eficacia ARN del VIH-1 <50 copias/ml plasmático a semana 48 (en base al algoritmo Snapshot) para DTG+RPV versus TAR actual fueron -0,6 (IC 95%: -4,3 a 3,0) para el SWORD-1 y 0,2 (IC 95%: -3,9 a 4,2) para el SWORD-2 con un margen predefinido de no inferioridad de -10%.</p> <p>N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento.</p> <p>TAR = tratamiento antirretroviral; DTG+RPV = dolutegravir más rilpivirina;</p> <p>INI = Inhibidor de la integrasa; ITINN = Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa</p> <p>IP = Inhibidor de la proteasa.</p>		

En la semana 148 en los estudios agrupados SWORD-1 y SWORD-2, el 84% de los sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina al inicio del estudio tenían ARN del VIH-1 en plasma <50 copias/ml según el algoritmo Snapshot. En los sujetos que inicialmente permanecieron en su TAR actual y cambiaron a dolutegravir más rilpivirina en la semana 52, el 90% tenían ARN del VIH-1 en

plasma <50 copias/ml en la semana 148 según el algoritmo *Snapshot*, que fue comparable a la tasa de respuesta (89%) observada en la semana 100 (duración de exposición similar) en sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina al inicio del estudio.

Efectos en los huesos

En el subestudio DEXA la media de la densidad mineral ósea (DMO) aumentó del inicio a la semana 48 en sujetos que cambiaron a dolutegravir más rilpivirina (1,34% cadera total y 1,46% columna lumbar) comparado con aquellos que continuaron en tratamiento con pautas antirretrovirales que contenían TDF (0,05% total cadera y 0,15% columna lumbar). No se estudió ningún efecto beneficioso sobre de la tasa de fracturas.

Embarazo

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad para la combinación de dolutegravir y rilpivirina en embarazo. Rilpivirina en combinación con un tratamiento de base se evaluó en un estudio clínico de 19 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre y posparto. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición total (AUC) de rilpivirina como parte de un tratamiento antirretroviral era, aproximadamente, un 30% inferior durante el embarazo comparado con el posparto (6-12 semanas). De los 12 sujetos que completaron el estudio, 10 estaban suprimidos al final del estudio; en las otras 2 pacientes se observó un aumento de la carga viral posparto, debido a una posible adherencia subóptima en uno de los casos. No se produjo transmisión madre a hijo en los 10 recién nacidos de madres que completaron el estudio y para las cuales el estado de la infección por el VIH-1 estaba disponible. No hubo nuevos hallazgos de seguridad comparado con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en adultos infectados por el VIH-1.

En los datos limitados de un pequeño número de mujeres que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día en combinación con una pauta de base, la exposición total (AUC) a dolutegravir fue un 37% menor durante el segundo trimestre del embarazo y un 29% menor durante el 3er trimestre de embarazo, comparado con el posparto (6-12 semanas). De los 29 sujetos que completaron el estudio, 27 sujetos estaban suprimidos al final del estudio. No se identificó transmisión de madre a hijo. Aunque se confirmó que 24 recién nacidos no estaban infectados, 5 eran indeterminados debido a una prueba incompleta, ver la sección 5.2.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Juluca en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Juluca es bioequivalente a un comprimido de dolutegravir de 50 mg y a un comprimido de rilpivirina de 25 mg administrados juntos con una comida.

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos de Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CV_{inter} %) para el AUC y la C_{max} osciló entre ~20 y 40% y para la C_t desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CV_{intra} %) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de rilpivirina en sujetos adultos sanos y en pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo antirretroviral. La exposición sistémica a rilpivirina fue en general menor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en los sujetos sanos.

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T_{max} de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido. Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina se consigue, generalmente, al cabo de 4-5 horas.

Juluca se debe tomar con una comida para conseguir una absorción óptima de rilpivirina (ver sección 4.2). Cuando Juluca se administró con una comida, la absorción de dolutegravir y de rilpivirina aumentó. Las comidas con un contenido en grasas moderado y alto aumentaron el AUC (0- ∞) de dolutegravir, aproximadamente, un 87% y la C_{max} , aproximadamente, un 75%. El AUC (0- ∞) de rilpivirina aumentó en un 57% y 72% y la C_{max} en un 89% y 117%, con comidas con un moderado y alto contenido en grasa, respectivamente, comparado con la toma en ayunas. Tomar Juluca en ayunas o con solo una bebida nutricional rica en proteínas, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que posiblemente podría reducir el efecto terapéutico de Juluca.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir o rilpivirina.

Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH-1 es de 17 l a 20 l, en base a un análisis de farmacocinética poblacional. La unión de dolutegravir a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La tasa de concentración total de radiactividad asociada a fármaco en sangre y plasma fue en promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares sanguíneos. La fracción libre de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos sin tratamiento previo que recibieron una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}).

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Rilpivirina se une *in vitro* a proteínas plasmáticas en un 99,7%, principalmente a albúmina. La distribución de rilpivirina a compartimentos distintos del plasma (ej. líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital) no se ha evaluado en humanos.

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado a posteriori para formar el compuesto original en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, principalmente representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18,9% de dosis total), el metabolito tras N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Los experimentos *in vitro* indican que rilpivirina sufre metabolismo principalmente oxidativo mediado por el sistema CYP3A.

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil ($CI_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores (ver sección 4.5).

In vitro, dolutegravir no fue sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1 humanos.

Eliminación

Dolutegravir tiene una semivida de eliminación terminal de ~14 horas. El aclaramiento oral aparente (CL/F) es, aproximadamente, 1 L/h en pacientes infectados por el VIH, basado en un análisis de farmacocinética poblacional.

La semivida terminal de rilpivirina es, aproximadamente, de unas 45 horas. Tras la administración de una dosis oral única de ¹⁴C-rilpivirina, una media de 85% y 6,1% de la radiactividad se puede obtener en heces y orina, respectivamente. En heces, la rilpivirina no modificada fue en promedio el 25% de la dosis administrada. Sólo se detectaron en orina trazas de rilpivirina no modificada (<1% de la dosis).

Poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica No se ha estudiado en pacientes pediátricos ni Juluca ni la combinación de dolutegravir y rilpivirina por separado. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos, ya que no hay datos suficientes (ver sección 4.2).

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes infectados por el VIH-1 pretratados (12 a <18 años de edad y un peso ≥ 40 kg) mostró que dolutegravir 50 mg una vez al día por vía oral dio lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día. La farmacocinética se evaluó en 11 niños de 6 a 12 años de edad y mostró que 25 mg una vez al día en pacientes que pesaban al menos 20 kg y 35 mg una vez al día en pacientes que pesaban al menos 30 kg resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de adultos.

La farmacocinética de rilpivirina en 36 adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (12 a <18 años de edad) que recibían rilpivirina 25 mg una vez al día fue comparable a la de adultos infectados por el VIH-1 naïve a tratamiento que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día. No hubo impacto del peso corporal en la farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos en el estudio C213 (33 a 93 kg), de forma similar a lo que se observó en adultos.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir o rilpivirina. Los datos farmacocinéticos en sujetos de >65 años de edad son muy limitados.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó, aproximadamente, un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo que explique esta disminución. La farmacocinética de rilpivirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, se debe utilizar dolutegravir/rilpivirina con precaución, ya que la concentración plasmática de rilpivirina puede aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución y/o metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. La combinación de dolutegravir/rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal si el beneficio supera el riesgo. Dolutegravir/rilpivirina no se ha estudiado en pacientes en diálisis. Dado que dolutegravir y rilpivirina presentan gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Dolutegravir y rilpivirina se metabolizan y eliminan principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir en sujetos con insuficiencia hepática moderada comparado con controles sanos.

En un ensayo con rilpivirina en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con 8 controles emparejados y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) con 8 controles emparejados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5% mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa, no unida a proteínas se vea aumentada de manera significativa en insuficiencia hepática moderada.

No se considera necesario un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B de Child-Pugh). Dolutegravir/rilpivirina se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de dolutegravir o rilpivirina; por consiguiente, no se recomienda utilizar dolutegravir/rilpivirina en estos pacientes.

Sexo

Análisis de farmacocinéticas poblacionales de ensayos de los componentes individuales por separado revelaron que no había ningún efecto clínicamente relevante en función del sexo en la farmacocinética de dolutegravir o rilpivirina.

Raza

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas con dolutegravir o rilpivirina debidas a la raza.

Co-infección por el virus de la hepatitis B o C

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que la co-infección por el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir o rilpivirina. Los sujetos con co-infección por el virus de la hepatitis B o C que requerían tratamiento anti-VHC fueron excluidos de los estudios con la combinación de dolutegravir y rilpivirina.

Embarazo y posparto

No hay datos farmacocinéticos disponibles para la combinación de dolutegravir y rilpivirina durante el embarazo. En los datos limitados de un pequeño número de mujeres en el estudio IMPAACT P1026 que recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día durante el 2º trimestre del embarazo, los valores intraindividuales medios de los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{24h} de dolutegravir total fueron, respectivamente, 26%, 37% y 51% más bajo comparado con el posparto; durante el 3er trimestre del embarazo, los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 25%, 29% y 34% menores en comparado con el posparto (ver la sección 4.6).

En mujeres que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores intraindividuales medios para C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} de rilpivirina total fueron, respectivamente, 21%, 29% y 35% más bajos comparados con los del posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 20%, 31% y 42% más bajos comparados con los del posparto (ver la sección 4.6).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos de dolutegravir y rilpivirina no muestran ningún peligro especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Si bien dolutegravir no fue cancerígeno en estudios a largo plazo en animales, rilpivirina causó un aumento en las neoplasias hepatocelulares en ratones, que podría ser específico de la especie.

Estudios de toxicología para la reproducción

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que dolutegravir atraviesa la placenta.

Dolutegravir no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas a exposiciones 33 veces superiores a la exposición del AUC a dosis clínicas humanas de 50 mg.

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (38 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg).

La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,56 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg).

Los estudios de rilpivirina en ratas y conejos no han mostrado teratogenicidad ni evidencia de toxicidad embrionaria o fetal relevante ni un efecto sobre la función reproductora a exposiciones respectivamente 15 y 70 veces superiores a la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Povidona (K29/32)
Carboximetilalmidón sódico
Fumarato de estearilo y sodio
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica

Povidona (K30)
Polisorbato 20
Celulosa microcristalina silicificada

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos blancos de HDPE [(por sus siglas en inglés), polietileno de alta densidad] dotados con cierres de seguridad a prueba de niños de polipropileno y un precinto de polietileno termosellado por inducción. Cada envase consiste en un frasco que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante.

Existen envases múltiples de 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30). Cada envase de 30 comprimidos recubiertos con película contiene un desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 mayo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (SÓLO ENVASES INDIVIDUALES)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir/rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1282/001

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (SÓLO MULTIENVASE – CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir/rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 90 (3 envases de 30) comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1282/002

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERMEDIO (SIN BLUE BOX – COMPONENTE DE UN MULTIENVASE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir/rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1282/002

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

juluca

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
dolutegravir/rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1282/001

EU/1/18/1282/002

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película dolutegravir/rilpivirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Juluca y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Juluca
3. Cómo tomar Juluca
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Juluca
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Juluca y para qué se utiliza

Juluca es un medicamento que contiene dos principios activos utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1): dolutegravir y rilpivirina. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)* y rilpivirina pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)*.

Juluca se usa para tratar la infección por el VIH-1 en adultos a partir de 18 años que están tomando otros antirretrovirales y cuya infección por el VIH-1 esté bajo control desde hace al menos 6 meses. Juluca puede sustituir sus medicamentos antirretrovirales actuales.

Juluca mantiene la cantidad de virus VIH-1 en el organismo en un nivel bajo. Esto ayuda a mantener el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Juluca

No tome Juluca:

- si es alérgico a dolutegravir o rilpivirina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No tome Juluca si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos ya que pueden afectar a la forma en que actúa Juluca:

- fampridina (también conocido como dalfampridina; utilizado para tratar la esclerosis múltiple)
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar la epilepsia y para prevenir convulsiones)
- rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como tuberculosis)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (medicamentos utilizados para prevenir y tratar úlceras de estómago, ardor de estómago o reflujo)

- dexametasona (un corticosteroide utilizado en muchas afecciones como inflamación y reacciones alérgicas) cuando se toma por vía oral o inyectado, salvo como tratamiento a dosis única
- productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (una planta utilizada para la depresión).

Si está tomando alguno de los anteriores, consulte a su médico acerca de alternativas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

Reacciones alérgicas

Juluca contiene dolutegravir. Dolutegravir puede producir una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Necesita conocer los signos y síntomas importantes a los que prestar atención mientras está tomando Juluca.

→ **Lea la información** sobre “Reacciones alérgicas” en la sección 4 de este prospecto.

Problemas hepáticos incluyendo hepatitis B y/o C

Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas hepáticos**, incluyendo hepatitis B y/o C. Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad del hígado antes de decidir si puede tomar este medicamento.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Estos incluyen:

- síntomas de infecciones e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos.

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando Juluca.

→ **Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos” en la sección 4 de este prospecto.**

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Juluca

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Juluca no se debe tomar con algunos otros medicamentos (ver “No tome Juluca” en la sección 2):

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Juluca, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Juluca también puede afectar al funcionamiento de algunos otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- metformina, para tratar la **diabetes**
- medicamentos que puedan causar latidos del corazón irregulares potencialmente mortales (*Torsade de Pointes*). Dado que hay varios medicamentos que pueden causar esto, debe preguntar a su médico o farmacéutico si no está seguro
- medicamentos llamados **antiácidos**, para tratar la **indigestión** y el **ardor de estómago**. **No tome un antiácido** durante las 6 horas antes de tomar Juluca, o por lo menos 4 horas después de tomarlo (ver también sección 3 “Cómo tomar Juluca”)
- los **suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos** se deben tomar al mismo tiempo que Juluca con una comida. Si no puede tomarlos al mismo tiempo que

Juluca, **no tome un suplemento de calcio, de hierro o preparado multivitamínico** durante las 6 horas antes de tomar Juluca o hasta al menos 4 horas después de tomarlo (ver también la sección 3 “Cómo tomar Juluca”)

- medicamentos llamados **antagonistas de los receptores H₂** (por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina) para tratar **úlceras** estomacales o intestinales o utilizados para **aliviar el ardor de estómago debido a reflujo**. **No tome estos medicamentos** durante las 12 horas antes de tomar Juluca o durante al menos 4 horas después de tomarlo (ver también la sección 3 “Cómo tomar Juluca”)
- cualquier medicamento para tratar la **infección por el VIH**
- rifabutina para tratar la tuberculosis (TB) y otras **infecciones bacterianas**. Si toma rifabutina su médico puede tener que darle una dosis adicional de rilpivirina para tratar la infección por VIH (ver sección 3 “Cómo tomar Juluca”)
- arteméter/lumefantrina para prevenir la **malaria**
- claritromicina y eritromicina, para tratar **infecciones bacterianas**
- metadona, para tratar la dependencia de opioides
- dabigatrán etexilato, utilizado para tratar o prevenir **coágulos de la sangre**.

➔ **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir que usted necesite revisiones adicionales.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

➔ **No se recomienda el uso de Juluca. Consulte a su médico** para que le aconseje.

Tomar Juluca en el momento de quedarse embarazada o durante las primeras seis semanas de embarazo, puede también aumentar el riesgo de un tipo de defecto de nacimiento, denominado defecto del tubo neural, como la espina bífida (malformación de la médula espinal).

Si existe la posibilidad de quedarse embarazada mientras recibe Juluca:

➔ **Consulte a su médico** y valore si existe la necesidad de utilizar un método anticonceptivo, como preservativos o anticonceptivos orales.

Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con Juluca sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad del componente, dolutegravir, en Juluca puede pasar a la leche materna. Se desconoce si el otro componente, rilpivirina, puede pasar a leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

Juluca puede hacer que se sienta mareado, cansado o somnoliento y tener otros efectos adversos que le hacen estar menos atento.

➔ **No conduzca ni maneje maquinaria**, a menos que esté seguro de que no le afecta.

Juluca contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Juluca

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- La dosis recomendada de Juluca es de **un comprimido una vez al día**. Juluca **se debe tomar con una comida**. Es importante tomarlo con comida para conseguir los niveles adecuados de medicamento en el organismo. Una bebida nutricional sola con un alto contenido en proteínas no sustituye una comida.
- No mastique, triture o parta el comprimido para asegurar que toma la dosis completa.

Rifabutina

Rifabutina, un medicamento para tratar algunas infecciones bacterianas, puede disminuir la cantidad de Juluca en el organismo y puede hacerlo menos eficaz.

Si toma rifabutina, su médico puede tener que darle una dosis adicional de rilpivirina. Tome el comprimido de rilpivirina al mismo tiempo que toma Juluca.

- ➔ Consulte con su médico para que le informe acerca de tomar rifabutina con Juluca.

Medicamentos antiácidos

Los antiácidos, utilizados para tratar la indigestión y el ardor de estómago, pueden interrumpir la absorción de Juluca en el organismo y hacer que sea menos eficaz.

No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar Juluca, o por lo menos hasta 4 horas después de tomarlo.

- ➔ Consulte con su médico para que le informe acerca de tomar medicamentos antiácidos con Juluca.

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

Los suplementos de calcio, los suplementos de hierro o los preparados multivitamínicos pueden interrumpir la absorción de Juluca en el organismo y hacer que éste sea menos eficaz.

Los suplementos de calcio o de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar al mismo tiempo que Juluca. Juluca se debe tomar con una comida.

Si no puede tomar estos suplementos al mismo tiempo que Juluca, no tome suplementos de calcio, hierro o preparados multivitamínicos durante las 6 horas previas a la toma de Juluca, o por lo menos 4 horas después de tomarlo.

- ➔ Consulte a su médico para que le informe sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con Juluca.

Antagonistas de los receptores H₂ (por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina)

Los medicamentos antagonistas de los receptores H₂ pueden interrumpir la absorción de Juluca en el organismo y hacer que sea menos eficaz. No tome estos medicamentos durante las 12 horas antes de tomar Juluca, o al menos 4 horas después de tomarlo.

- ➔ Consulte a su médico para que le informe sobre cómo tomar estos medicamentos con Juluca.

Si toma más Juluca del que debe

Si excede el número de comprimidos de Juluca, **contacte con su médico o farmacéutico de inmediato**. Si es posible, muéstreles el estuche de Juluca.

Si olvidó tomar Juluca

Si se da cuenta de que ha olvidado una dosis antes que pasen 12 horas de la hora a la que toma Juluca de forma habitual, tómelas tan pronto como sea posible. El comprimido de Juluca se debe tomar con una comida, y luego tome la siguiente a la hora habitual. Si han pasado más de 12 horas de la hora a la que toma Juluca de forma habitual, sátese esa dosis que olvidó, y luego tome la siguiente a la hora habitual.

→ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita antes de que pasen 4 horas tras haber tomado Juluca, tome otro comprimido con una comida. Si vomita al cabo de más de 4 horas tras haber tomado Juluca, no necesita tomar otro comprimido hasta la siguiente dosis.

No interrumpa el tratamiento con Juluca

Tome este medicamento hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. **Por lo que, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.**

Reacciones alérgicas

Juluca contiene dolutegravir. Dolutegravir puede causar una reacción alérgica grave conocida como *reacción de hipersensibilidad*. Esta es una reacción poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) que toman dolutegravir. Si tiene cualquiera de los siguientes síntomas:

- erupción cutánea
- temperatura alta (*fiebre*)
- falta de energía (*fatiga*)
- hinchazón, a veces de la cara o la boca (*angioedema*), causando dificultad para respirar
- dolores musculares o articulares.

→ **Acuda a un médico de inmediato.** Su médico puede considerar necesario realizar pruebas para controlar su hígado, riñones o sangre y puede que le indique que deje de tomar Juluca.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas:**

- dolor de cabeza
- mareos
- diarrea
- náuseas
- dificultad para dormir (*insomnio*).

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre son:

- aumento en los niveles de enzimas hepáticas (transaminasas)
- aumento del colesterol
- aumento de la amilasa pancreática (una enzima digestiva).

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas:**

- apetito disminuido
- erupción
- picor (*prurito*)
- malestar (vómitos)

- dolor o molestias de estómago (*dolor abdominal*)
- aumento de peso
- gases (*flatulencia*)
- sensación de somnolencia
- trastornos del sueño
- sueños anormales
- falta de energía (*fatiga*)
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- ánimo deprimido
- ansiedad
- boca seca.

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre son:

- aumento en los niveles de enzimas producidas en los músculos (creatinfosfoquinasa)
- disminución del número de plaquetas (intervienen en la coagulación de la sangre)
- recuento de glóbulos blancos disminuido
- descenso en la hemoglobina
- aumento de triglicéridos (un tipo de grasa)
- aumento de lipasa (una enzima implicada en la digestión de las grasas)
- aumento en la bilirrubina (prueba de función hepática) en su sangre.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas**:

- reacción alérgica (*hipersensibilidad*) (ver “reacciones alérgicas” más arriba en esta sección)
- inflamación del hígado (*hepatitis*)
- pensamientos y comportamientos suicidas (en especial en pacientes que con anterioridad han tenido depresión o problemas de salud mental)
- crisis de angustia
- dolor en las articulaciones
- dolor muscular.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas**:

- fallo hepático (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina anormalmente oscura)
- suicidio (especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental).

→ **Informe a su médico de inmediato** si experimenta algún problema de salud mental (consulte también otros problemas de salud mental que aparecen más arriba).

Efectos adversos de frecuencia no conocida

La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

- signos o síntomas de inflamación o infección, por ejemplo, fiebre, escalofríos, sudores (*síndrome de reactivación inmune*).

Otros posibles efectos adversos

Las personas que toman tratamiento combinado para el VIH pueden tener otros efectos adversos.

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección por el VIH avanzada (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Se pueden desarrollar síntomas de infección, causados por infecciones antiguas y ocultas, que se agudizan cuando el cuerpo las combate. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (*trastornos autoinmunitarios*). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar su infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos del corazón rápidos o irregulares) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que comienza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si tiene cualquier síntoma de infección o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

➔ **Consulte a su médico de inmediato.** No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores en las articulaciones (en especial en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota alguno de estos síntomas:

➔ **Informe a su médico.**

Efectos en el peso, los lípidos y la glucosa en sangre

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Esto está parcialmente relacionado con la recuperación de la salud y el estilo de vida y, a veces, con los propios medicamentos para tratar el VIH. Su médico evaluará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Juluca

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Juluca

- Los principios activos son dolutegravir y rilpivirina. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloreto equivalente a 25 mg de rilpivirina.
Los demás componentes son manitol (E421), estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona (K29/32), carboximetilalmidón sódico, fumarato de estearilo y sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona (K30), polisorbato 20, celulosa microcristalina silicificada, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172). Ver "No tome Juluca" y "Juluca contiene lactosa" en la sección 2.
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Juluca son rosas, ovalados, biconvexos grabados con "SV J3T" en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película se presentan en frascos con cierre a prueba de niños.

Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante para reducir la humedad. Una vez se haya abierto el frasco, mantenga el desecante en él, no lo quite.

También están disponibles envases múltiples con 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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@viihealthcare.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@viihealthcare.com

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

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
ViiV HIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.