

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 e rilpivirina hidrocloruro 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** - Juluca 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. Juluca 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 Juluca con una comida tan pronto como le sea posible, siempre que la siguiente dosis no este 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 Juluca, se tomará otro comprimido de Juluca con una comida. Si el paciente vomita pasadas más de 4 horas tras la toma de Juluca, 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, la combinación de Juluca con un inhibidor potente del CYP3A solo se usará si el beneficio supera el riesgo. No hay datos disponibles en sujetos que reciben diálisis aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población (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). Juluca se usará 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, Juluca 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. **Embarazo:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Juluca en el embarazo. Hay datos limitados disponibles relativos al uso de dolutegravir durante el embarazo. Se observaron exposiciones menores a dolutegravir y rilpivirina durante el embarazo. No se pueden hacer recomendaciones para ajustar la dosis de Juluca. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Juluca durante el embarazo (ver las secciones 4.4, 4.6, 5.1 y 5.2). **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: - dofetilida; - 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 - Transmisión del VIH-1:** A pesar de que se ha probado que la supresión viral con un tratamiento antirretroviral eficaz reduce de manera sustancial el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión. **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 Juluca 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 Juluca tras la aparición de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal. **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. Juluca 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 Juluca no cura la infección por el VIH-1 y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH-1. Por lo tanto, los pacientes permanecerán bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH-1. **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-1 y/o exposición a largo plazo a tratamiento antirretroviral combinado (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-1 para el tratamiento de pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B. Existen datos limitados en pacientes co-infectados con 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:** Juluca no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del VIH (ver sección 4.5). Juluca 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 Juluca (ver sección 4.5). Juluca no se debe administrar conjuntamente con antiácidos. Se recomienda que estos medicamentos se administren 6 horas antes o 4 horas después de administrar Juluca (ver sección 4.5). Los suplementos de calcio o hierro, o multivitaminas se deben administrar al mismo tiempo que Juluca, con una comida. En el caso en que no se pudieran tomar suplementos de calcio o hierro, o multivitaminas al mismo tiempo que Juluca, se recomienda administrar estos suplementos 6 horas antes o 4 horas después de tomar Juluca (ver sección 4.5). 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 Juluca 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 Juluca. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (estado 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. Juluca no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir o rilpivirina, excepto en caso de administración conjunta con rifabutina (ver sección 4.5). **Embarazo:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Juluca en el embarazo. Se dispone de datos limitados relativos al uso de dolutegravir durante el embarazo. Se observaron exposiciones más bajas a dolutegravir o rilpivirina cuando se tomaron durante el embarazo una vez al día, en combinación con una pauta basal. En los estudios de Fase 3, la exposición más baja a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se asocia a un mayor riesgo de fracaso virológico. No se pueden hacer recomendaciones para ajustar la dosis de Juluca. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Juluca durante el embarazo (ver secciones las 4.6, 5.1 y 5.2). **Síndrome de reconstitución inmune:** En pacientes infectados por el VIH-1 que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el 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: rinitis 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. **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-1. 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 Juluca 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 Juluca 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 Juluca (ver Tabla 1). La administración conjunta de Juluca con medicamentos que inhiben el CYP3A puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (ver Tabla 1). La administración conjunta de Juluca 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 Juluca. **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 (MATE-1). *In vivo*, se observó en los pacientes un descenso del aclaramiento de creatinina del 10-14% (fracción de secreción dependiente de OCT2 y transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos para los cuales la excreción sea dependiente de OCT2 o MATE-1 (ej. dofetilida, 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* (Cl₅₀ 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 Cl₅₀ 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}", la concentración al final del intervalo de administración "C_t").

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 disoproxil / dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% | No se requiere ajuste de dosis. |
| Tenofovir disoproxil / rilpivirina ² | Tenofovir ↔ Rilpivirina AUC ↔ C _{max} ↔ C _{min} ↔ | |
| Tenofovir disoproxil / rilpivirina ² | Tenofovir AUC ↑ 23% C _{max} ↑ 24% C _{min} ↑ 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) | |
| Boceprevir/dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 8% | No se requiere ajuste de dosis. |
| Boceprevir/rilpivirina | Boceprevir ↔ (controles históricos). Rilpivirina ↑ (no estudiado, inhibición de enzimas CYP3A) | |
| Daclatasvir/dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 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 _{max} ↑ 25% C _{min} ↔ | |
| Simeprevir/rilpivirina | Simeprevir ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ C _{min} ↑ 10% | |
| Sofosbuvir/dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Sofosbuvir/rilpivirina | Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ C _{min} ↔ | |
| Sofosbuvir/rilpivirina | Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C _{max} ↑ 21% | |
| Sofosbuvir/rilpivirina | 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>Antiaritmicos</i> | | |
| Dofetilida/dolutegravir | Dofetilida ↑ No estudiado. Aumento potencial por inhibición del transportador OCT2. | Dolutegravir y dofetilida no se deben administrar de manera conjunta debido a toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida (ver sección 4.3). |
| 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 _{min} ↓ 33% C _i ↓ 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 Juluca 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 carbamazepina | 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 Juluca 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 ¹² | 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 reducciones debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición a la observada con carbamazepina. | La administración conjunta puede causar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de Juluca. La administración conjunta de Juluca con la hierba de San Juan está contraindicada (ver sección 4.3). |
| Hierba de San Juan /rilpivirina | Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). | |
| <i>Inhibidores de la bomba de protones</i> | | |
| Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol /dolutegravir | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | La administración conjunta puede causar disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de Juluca. Está contraindicada la administración conjunta de Juluca con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.3). |
| Omeprazol/rilpivirina ¹² | 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% Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico). | |
| 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 Cimetidina Nizatidina Ranitidina /dolutegravir | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | La combinación de Juluca y antagonistas de receptores H ₂ se debe usar con especial precaución. Solo se pueden utilizar los antagonistas de receptores H ₂ que se pueden tomar una vez al día. Los antagonistas de receptores H ₂ se deben tomar bien separados en el tiempo desde la administración de Juluca (mínimo 4 horas después o 12 horas antes). |
| Famotidina/rilpivirina ¹² 40 mg dosis única tomada 12 horas antes que rilpivirina | Rilpivirina AUC ↓ 9% C _{min} NA C _{max} ↔ | |
| Famotidina/rilpivirina ¹² 40 mg dosis única tomada 2 horas antes que rilpivirina | Rilpivirina AUC ↓ 76% C _{min} NA C _{max} ↓ 85% (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico). | |
| Famotidina/rilpivirina ¹² 40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina | Rilpivirina AUC ↑ 13% C _{min} NA C _{max} ↑ 21% | |
| Cimetidina Nizatidina Ranitidina /rilpivirina | Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico). | |



| Antibióticos y suplementos | | |
|---|--|--|
| Antiácidos (ej. Hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico) /dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↓ AUC ↓74% C _{max} ↓72% C ₂₄ ↓74% (Complejo de unión a iones polivalentes). | La combinación de Juluca y antiácidos se debe usar con especial precaución. Los antiácidos se deben tomar claramente separados en el tiempo desde la administración de Juluca (mínimo 6 horas antes o 4 horas después). |
| Antiácidos (ej. Hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico) /rilpivirina | Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico). | |
| Suplementos de calcio / dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↓ AUC ↓39% C _{max} ↓37% C ₂₄ ↓39% (Complejo de unión a iones polivalentes). | La combinación de Juluca y suplementos se debe usar con especial precaución. Los suplementos de calcio, hierro o multivitamínicos se deben tomar al mismo tiempo que Juluca con comida. Si los suplementos de calcio, de hierro o multivitamínicos no se pueden administrar al mismo tiempo que Juluca, estos suplementos se deben tomar claramente separados en el tiempo desde la administración de Juluca (mínimo 6 horas antes o 4 horas después). |
| Suplementos de hierro / dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↓ AUC ↓54% C _{max} ↓57% C ₂₄ ↓56% (Complejo de unión a iones polivalentes). | |
| Multivitamínicos / dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↓ AUC ↓33% C _{max} ↓35% C ₂₄ ↓32% (Complejo de unión a iones polivalentes). | |
| Corticosteroides | | |
| Prednisona/dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↔ AUC ↑11% C _{max} ↑6% C _t ↑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 Juluca. Está contraindicada la administración conjunta de Juluca 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). | |
| Antidiabéticos | | |
| Metformina/dolutegravir ¹ | Metformina ↑ AUC ↑79% C _{max} NA C _{max} ↑66% | Se debe considerar un ajuste de dosis de metformina cuando se empiece y acabe la administración conjunta de Juluca 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 _{max} NA C _{max} ↔ | |
| Antimicrobianas | | |
| Rifampicina/dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↓ AUC ↓54% C _{max} ↓43% C _t ↓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 Juluca. La administración conjunta de Juluca con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3). |
| Rifampicina/rilpivirina ² | Rilpivirina AUC ↓80% C _{max} ↓89% C _{max} ↓69% (Inducción de enzimas CYP3A). | |
| | Rifampicina AUC ↔ C _{max} NA C _{max} ↔ 25-desacetil-rifampicina AUC ↓9% C _{max} NA C _{max} ↓ | |

| Rifabutina/dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↔ AUC ↓5% C _{max} ↑16% C _t ↓30% (Inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A). | 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). |
|---|---|--|
| Rifabutina/rilpivirina ¹ 300 mg una vez al día ² | Rifabutina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ | |
| 300 mg una vez al día (+ 25 mg rilpivirina una vez al día) | Rilpivirina AUC ↓42% C _{min} ↓48% C _{max} ↓31% | |
| 300 mg una vez al día (+ 50 mg rilpivirina una vez al día) | Rilpivirina AUC ↑16%* C _{min} ↔* C _{max} ↑43%* * comparada con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día (Inducción de enzimas CYP3A). | |
| Rifapentina/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 Juluca (inducción de enzimas CYP3A). Está contraindicada la administración conjunta de Juluca con rifapentina (ver sección 4.3). |
| Rifapentina/rilpivirina | Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. | |
| Antimaláricos | | |
| Arteméter/lumefantrina / dolutegravir | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | La combinación de Juluca con arteméter/lumefantrina se debe usar con precaución. |
| Arteméter/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. | |
| Antibióticos macrólidos | | |
| Clarithromicina Eritromicina /dolutegravir | Dolutegravir ↑ (No estudiado) | Cuando sea posible, se deben considerar otras opciones, como azitromicina. |
| Clarithromicina Eritromicina /rilpivirina | Rilpivirina ↑ No estudiado. Se espera exposición aumentada de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A). | |
| Anticonceptivos orales | | |
| Etinil estradiol (EE) ¹ y Norelgestromina (NGMN)/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/rilpivirina | Rilpivirina ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑17% Noretindrona ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *basado en controles históricos. | |





| Analgésicos | | |
|--|--|---|
| Metadona/dolutegravir ¹ | Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1% | No se requieren ajustes de dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con Juluca. Sin embargo, se recomienda un control clínico, ya que es posible que el tratamiento de mantenimiento de metadona tenga que ajustarse en algunos pacientes. |
| Metadona/rilpivirina ¹ | Rilpivirina AUC ↔* C _{min} ↔* C _{max} ↔* R(-) metadona AUC ↓ 16% C _{min} ↓ 22% C _{max} ↓ 14% * basado en controles históricos. | |
| Paracetamol/dolutegravir | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Paracetamol/rilpivirina ^{1,2} | Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ | |
| Anticoagulantes | | |
| Dabigatrán etexilato / dolutegravir | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | Se debe utilizar con precaución la combinación de Juluca y dabigatrán. |
| Dabigatrán etexilato / rilpivirina | Rilpivirina ↔ No estudiado. Dabigatrán etexilato No se puede excluir riesgo de aumentos en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición de P-gp intestinal). | |
| Inhibidores de la HMG CO-A reductasa | | |
| Atorvastatina / dolutegravir | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Atorvastatina/rilpivirina ^{1,2} | Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓ 9% Atorvastatina AUC ↔ C _{min} ↓ 15% C _{max} ↓ 35% | |
| Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil/dolutegravir | Dolutegravir ↔ | No se requiere ajuste de dosis. |
| Sildenafil/rilpivirina ^{1,2} | Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔ | |
| Vardenafilo Tadalafilo /dolutegravir | Dolutegravir ↔ (No estudiado) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Vardenafilo Tadalafilo /rilpivirina | Rilpivirina ↔ (No estudiado) | |

La interacción entre dolutegravir y/o rilpivirina y el medicamento se evaluó en un ensayo clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son estimaciones. Este 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 QT 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). Juluca 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 (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Juluca. Las MEEF que estén tomando Juluca deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. **Embarazo:** Hay limitados datos relativos al uso de rilpivirina en mujeres embarazadas. Los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1%). 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 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa. Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre. En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección 5.3). Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales. 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). Durante el embarazo se observaron exposiciones más bajas a dolutegravir y rilpivirina (ver las secciones 4.2, 4.4, 5.1, 5.2). No se recomienda utilizar Juluca durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si dolutegravir o rilpivirina se excretan en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que dolutegravir y rilpivirina se excretan en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de dolutegravir de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche a concentraciones superiores a las normales en sangre. No se recomienda

la lactancia en mujeres infectadas por el VIH-1 bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH-1. **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 -** 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:** Los datos de seguridad clínica con Juluca son limitados. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que se consideran, posiblemente, relacionadas con la administración combinada de dolutegravir más rilpivirina en 513 pacientes infectados por el VIH-1 en los ensayos clínicos de Fase III (ver sección 5.1) fueron diarrea (2%) y cefalea (2%). La reacción adversa más grave, posiblemente 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:** 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 al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones Adversas de Juluca basadas en el estudio clínico y la experiencia poscomercialización con Juluca y sus componentes individuales

| Sistema de clasificación 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 |
| | poco frecuentes | hipersensibilidad (ver sección 4.4) no conocida |
| Trastornos del sistema inmunológico | poco frecuentes | hipersensibilidad (ver sección 4.4) síndrome de reconstrucción inmune |
| | no conocida | |
| 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) |
| Trastornos del sistema nervioso | muy frecuentes | cefalea mareo |
| | frecuentes | somnolencia |
| Trastornos gastrointestinales | muy frecuentes | náuseas amylasa pancreática elevada diarrea |
| | frecuentes | dolor abdominal vómitos flatulencia lipasa elevada molestia abdominal dolor abdominal alto boca seca |
| Trastornos hepato biliares | 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 creatinofosfoquinasa (CPK) |

* Las frecuencias se asignan en base a las frecuencias máximas observadas en los estudios SWORD o estudios con los componentes individuales.

** Esta reacción adversa se identificó a través de la vigilancia poscomercialización de dolutegravir en combinación con otros ARVs. La categoría de frecuencia de rara se estimó en base a los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Anomalías de laboratorio: Dolutegravir y 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 Juluca y se mantuvo estable a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el inicio de 8,22 μmol/l (rango -26,5 a 51,2 μmol/l) después de 48 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. **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **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 Juluca. 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-1 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-1. Rilpivirina es un inhibidor dianilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleósido (TINN) 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 CI₅₀ para dolutegravir en varias cepas de



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 C_{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 glucuronido 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 bencilico (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 ($IC_{50} > 50 \mu\text{M}$) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP1A2, 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 OATP1B1, OATP1B3 u OCT1 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-1, 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 61% 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: Niños:** 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 nefropatía terminal, se debe utilizar Juluca 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 Juluca con un inhibidor potente del CYP3A solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal si el beneficio supera el riesgo. Juluca 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 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). Juluca 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 Juluca 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 requieran 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 IMPACT 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_{0-24h} y C_{min} 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_{0-24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 25%, 29% y 34% menores en comparado con el posparto (ver las secciones 4.2, 4.4 y 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_{0-24h} 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_{0-24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 20%, 31% y 42% más bajos comparados con los del posparto (ver las secciones 4.2, 4.4, y 4.6). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad - Carcinogénesis y mutagénesis:** Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en roedores. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas. Rilpivirina ha dado negativo en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica en el análisis *in vitro* de mutación inversa de Ames y en el análisis *in vitro* de clastogenia en células de linfoma de ratón. Rilpivirina no provocó lesiones cromosómicas en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. Los estudios de carcinogénesis con rilpivirina en ratones y ratas revelaron potencial tumorigénico específico para estas especies, pero se consideró como no relevante para los humanos. **Estudios de toxicología para la reproducción:** Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (33 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg). La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación 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 a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,56 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,56 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg). Los estudios de rilpivirina en animales han mostrado que no hay evidencia de toxicidad relevante fetal o embrionaria o efecto en la toxicidad para la función reproductora. No hubo teratogenicidad con rilpivirina en ratas y conejos. Las exposiciones, a niveles sin efecto adverso observable (NOAEL, por sus siglas en inglés), en ratas y conejos fue, respectivamente, 15 y 70 veces mayores que la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día. **Toxicidad a dosis repetidas:** Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad a dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de, aproximadamente, 30 y 1,2 veces la exposición clínica humana, basada en las AUC, de 50 mg, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg. Se observó toxicidad hepática asociada con la inducción de enzimas hepáticas en roedores tras la administración de rilpivirina. En perros se observaron efectos similares a colestasis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes - Núcleo del comprimido:** Manitol (E421), Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Povidona (K2932), Carboximetilalmidón sódico, Fumarato de estearilo y sodio, Lactosa monohidratada, 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 Período de validez -** 2 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, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/118/1282/001, EU/118/1282/002. **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:** Enero 2019. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario. **Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 721961), P.V.L.: 813,53 €, P.V.P.: 869,44 €, P.V.P. IVA: 904,22 €.**

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