

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ 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 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**

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 H<sub>2</sub>. 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 (estadío 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 rifabutin (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: 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.

## 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* (CI<sub>50</sub> 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  $CI_{50}$  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 " $C_{\tau}$ ").

**Tabla 1: Interacciones con otros medicamentos**

| Medicamentos por áreas terapéuticas               | Interacción<br>Cambio en la media geométrica (%)  | Recomendaciones relativas a la administración conjunta |
|---|---|--|
| <b>Principios activos antivirales</b>             |   |  |
| Tenofovir disoproxilo /dolutegravir <sup>1</sup>  | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>$C_{max}$ ↓ 3%<br>$C_{\tau}$ ↓ 8%   | No se requiere ajuste de dosis.                        |
| Tenofovir disoproxilo /rilpivirina <sup>1,2</sup> | Tenofovir ↔<br>Rilpivirina<br>AUC ↔<br>$C_{min}$ ↔<br>$C_{max}$ ↔<br>Tenofovir<br>AUC ↑ 23%<br>$C_{min}$ ↑ 24%<br>$C_{max}$ ↑ 19% |  |
| Tenofovir alafenamida /dolutegravir               | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)  |  |
| Tenofovir alafenamida/ rilpivirina <sup>1</sup>   | Rilpivirina ↔   | No se requiere ajuste de dosis.                        |
| Lamivudina/dolutegravir                           | Dolutegravir ↔  | No se requiere ajuste de dosis.                        |
| Lamivudina/rilpivirina                            | Rilpivirina ↔<br>(No estudiado)   |  |
| Entecavir/dolutegravir                            | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)  | No se requiere ajuste de dosis.                        |
| Entecavir/rilpivirina                             | Rilpivirina ↔<br>(No estudiado)   |  |

|                                       |   |                                 |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| Boceprevir/dolutegravir <sup>1</sup>  | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 7%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>t</sub> ↑ 8%  | No se requiere ajuste de dosis. |
| Boceprevir/rilpivirina                | Boceprevir ↔<br>(controles históricos).<br><br>Rilpivirina ↑ (no estudiado, inhibición de enzimas CYP3A)  |                                 |
| Daclatasvir/dolutegravir <sup>1</sup> | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑ 33%<br>C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>C <sub>t</sub> ↑ 45%   | No se requiere ajuste de dosis. |
| Daclatasvir/rilpivirina               | Daclatasvir ↔<br><br>Rilpivirina ↔  |                                 |
| Simeprevir/dolutegravir               | Dolutegravir ↔  | No se requiere ajuste de dosis. |
| Simeprevir/rilpivirina                | Rilpivirina ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↑ 25%<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>Simeprevir ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↑ 10%   |                                 |
| Sofosbuvir/dolutegravir <sup>1</sup>  | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)  | No se requiere ajuste de dosis. |
| Sofosbuvir/rilpivirina                | Rilpivirina ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>Sofosbuvir ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↑ 21%<br><br>Metabolito de sofosbuvir<br>GS-331007 ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↔ |                                 |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Ledipasvir/sofosbuvir /dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Ledipasvir/sofosbuvir /rilpivirina</p>   | <p>Dolutegravir ↔<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina ↔<br/>AUC ↓ 5%<br/>C<sub>min</sub> ↓ 7%<br/>C<sub>max</sub> ↓ 3%</p> <p>Ledipasvir ↔<br/>AUC ↑ 2%<br/>C<sub>min</sub> ↑ 2%<br/>C<sub>max</sub> ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir ↔<br/>AUC ↑ 5%<br/>C<sub>max</sub> ↓ 4%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir<br/>GS-331007 ↔<br/>AUC ↑ 8%<br/>C<sub>min</sub> ↑ 10%<br/>C<sub>max</sub> ↑ 8%</p> | <p>No se requiere ajuste de dosis.</p> |
| <p>Sofosbuvir/velpatasvir /dolutegravir<sup>1</sup></p> <p>Sofosbuvir/velpatasvir /rilpivirina</p> | <p>Dolutegravir ↔<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina ↔<br/>AUC ↔<br/>C<sub>min</sub> ↔<br/>C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Sofosbuvir ↔<br/>AUC ↔<br/>C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir<br/>GS-331007 ↔<br/>AUC ↔<br/>C<sub>min</sub> ↔<br/>C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Velpatasvir ↔<br/>AUC ↔<br/>C<sub>min</sub> ↔<br/>C<sub>max</sub> ↔</p>                                  | <p>No se requiere ajuste de dosis.</p> |
| <p>Ribavirina/dolutegravir</p> <p>Ribavirina/rilpivirina</p>                                       | <p>Dolutegravir ↔<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina ↔<br/>(No estudiado)</p>  | <p>No se requiere ajuste de dosis.</p> |

| <b>Otros principios activos</b>                          |   |   |
|--|---|---|
| <i>Antiarrítmicos</i>                                    |   |   |
| Dofetilida/dolutegravir                                  | Dofetilida ↑<br>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 ↔<br>(No estudiado)  | No se requiere ajuste de dosis.   |
| Digoxina/rilpivirina <sup>1</sup>                        | Rilpivirina ↔<br><br>Digoxina<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔   |   |
| <i>Antiepilépticos</i>                                   |   |   |
| Carbamazepina /dolutegravir <sup>1</sup>                 | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓ 49%<br>C <sub>max</sub> ↓ 33%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 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 ↓<br>No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).                                    |   |
| Oxcarbazepina<br>Fenitoína<br>Fenobarbital /dolutegravir | Dolutegravir ↓<br>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 Juluca con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver sección 4.3). |
| Oxcarbazepina<br>Fenitoína<br>Fenobarbital /rilpivirina  | Rilpivirina ↓<br>No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).                                    |   |

| <i>Antimicóticos azólicos</i>  |  |  |
|--|--|--|
| Ketoconazol/dolutegravir   | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)   | No se requiere ajuste de dosis.  |
| Ketoconazol/rilpivirina <sup>1,2</sup>   | Rilpivirina<br>AUC ↑49%<br>C <sub>min</sub> ↑76%<br>C <sub>max</sub> ↑30%<br>(inhibición de las enzimas CYP3A).<br><br>Ketoconazol<br>AUC ↓24%<br>C <sub>min</sub> ↓66%<br>C <sub>max</sub> ↔<br>(inducción de las enzimas CYP3A debido a dosis altas de rilpivirina en el estudio). |  |
| Fluconazol<br>Itraconazol<br>Isavuconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol<br>/dolutegravir | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)   | No se requiere ajuste de dosis.  |
| Fluconazol<br>Itraconazol<br>Isavuconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol<br>/rilpivirina  | Rilpivirina ↑<br>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<br>/dolutegravir  | Dolutegravir ↓<br>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.   | La administración conjunta puede causar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de Juluca.<br>La administración conjunta de Juluca con la hierba de San Juan está contraindicada (ver sección 4.3). |
| Hierba de San Juan<br>/rilpivirina   | Rilpivirina ↓<br>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>  |   |   |
|---|---|---|
| <p>Omeprazol<br/>Lansoprazol<br/>Rabeprazol<br/>Pantoprazol<br/>Esomeprazol<br/>/dolutegravir</p> <p>Omeprazol/rilpivirina<sup>1,2</sup></p>  | <p>Dolutegravir ↔<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina<br/>AUC ↓40%<br/>C<sub>min</sub> ↓33%<br/>C<sub>max</sub> ↓40%<br/>(absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p> <p>Omeprazol<br/>AUC ↓14%<br/>C<sub>min</sub> NA<br/>C<sub>max</sub> ↓14%</p> <p>Rilpivirina↓<br/>No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p> <p>Lansoprazol<br/>Rabeprazol<br/>Pantoprazol<br/>Esomeprazol<br/>/rilpivirina</p> | <p>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).</p>  |
| <i>Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub></i>   |   |   |
| <p>Famotidina<br/>Cimetidina<br/>Nizatidina<br/>Ranitidina<br/>/dolutegravir</p> <p>Famotidina/rilpivirina<sup>1,2</sup><br/>40 mg dosis única tomada 12 horas antes que rilpivirina</p> <p>Famotidina/rilpivirina<sup>1,2</sup><br/>40 mg dosis única tomada 2 horas antes que rilpivirina</p> <p>Famotidina/rilpivirina<sup>1,2</sup><br/>40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina</p> | <p>Dolutegravir ↔<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina<br/>AUC ↓9%<br/>C<sub>min</sub> NA<br/>C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Rilpivirina<br/>AUC ↓76%<br/>C<sub>min</sub> NA<br/>C<sub>max</sub> ↓85%<br/>(absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p> <p>Rilpivirina<br/>AUC ↑13%<br/>C<sub>min</sub> NA<br/>C<sub>max</sub> ↑21%</p>  | <p>La combinación de Juluca y antagonistas de receptores H<sub>2</sub> se debe usar con especial precaución. Solo se pueden utilizar los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> que se pueden tomar una vez al día.</p> <p>Los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> se deben tomar bien separados en el tiempo desde la administración de Juluca (mínimo 4 horas después o 12 horas antes).</p> |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Cimetidina<br>Nizatidina<br>Ranitidina<br>/rilpivirina  | Rilpivirina ↓<br>No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico). |   |
| <i>Antiácidos y suplementos</i>   |  |   |
| Antiácidos (ej. Hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico) /dolutegravir <sup>1</sup> | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓74%<br>C <sub>max</sub> ↓72%<br>C <sub>24</sub> ↓74%<br>(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 ↓<br>No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico). |   |
| Suplementos de calcio /dolutegravir <sup>1</sup>  | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓39%<br>C <sub>max</sub> ↓37%<br>C <sub>24</sub> ↓39%<br>(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.<br><br>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 <sup>1</sup>  | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓54%<br>C <sub>max</sub> ↓57%<br>C <sub>24</sub> ↓56%<br>(Complejo de unión a iones polivalentes).   |   |
| Multivitamínicos /dolutegravir <sup>1</sup>   | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓33%<br>C <sub>max</sub> ↓35%<br>C <sub>24</sub> ↓32%<br>(Complejo de unión a iones polivalentes).   |   |
| <i>Corticosteroides</i>   |  |   |
| Prednisona/dolutegravir <sup>1</sup>  | Dolutegravir ↔<br>AUC ↑11%<br>C <sub>max</sub> ↑6%<br>C <sub>τ</sub> ↑17%  | No se requiere ajuste de dosis.   |
| Prednisona/rilpivirina  | Rilpivirina ↔<br>(No estudiado)  |   |
| Dexametasona /dolutegravir  | Dolutegravir ↔<br>(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  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Dexametasona/rilpivirina (sistémica, excepto para uso en dosis única) | Rilpivirina ↓<br>No estudiado. Se esperan descensos dosis dependientes en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). | 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.   |
| <i>Antidiabéticos</i>   |  |  |
| Metformina/dolutegravir <sup>1</sup>                                  | Metformina ↑<br>AUC ↑79%<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↑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 <sup>1</sup>                                   | Metformina<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔   |  |
| <i>Antimicobacterianos</i>  |  |  |
| Rifampicina/dolutegravir <sup>1</sup>                                 | Dolutegravir ↓<br>AUC ↓54%<br>C <sub>max</sub> ↓43%<br>C <sub>τ</sub> ↓72%<br>(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 <sup>1,2</sup>                                | Rilpivirina<br>AUC ↓ 80%<br>C <sub>min</sub> ↓ 89%<br>C <sub>max</sub> ↓ 69%<br>(inducción de enzimas CYP3A).  |  |
|   | Rifampicina<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>25-desacetil-rifampicina<br>AUC ↓ 9%<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔ |  |
| Rifabutina/dolutegravir <sup>1</sup>                                  | Dolutegravir ↔<br>AUC ↓ 5%<br>C <sub>max</sub> ↑ 16%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 30%<br>(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).   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Rifabutin/rilpivirina<sup>1</sup><br/>300 mg una vez al día<sup>2</sup></p> <p>300 mg una vez al día<br/>(+ 25 mg rilpivirina una vez al día)</p> <p>300 mg una vez al día<br/>(+ 50 mg rilpivirina una vez al día)</p> | <p>Rifabutina<br/>AUC ↔<br/>C<sub>min</sub> ↔<br/>C<sub>max</sub> ↔</p> <p>25-<i>O</i>-desacetil-rifabutina<br/>AUC ↔<br/>C<sub>min</sub> ↔<br/>C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Rilpivirina<br/>AUC ↓ 42%<br/>C<sub>min</sub> ↓ 48%<br/>C<sub>max</sub> ↓ 31%</p> <p>Rilpivirina<br/>AUC ↑ 16%*<br/>C<sub>min</sub> ↔*<br/>C<sub>max</sub> ↑ 43%*</p> <p>* comparada con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día</p> <p>(inducción de enzimas CYP3A).</p> |  |
| <p>Rifapentina/dolutegravir</p> <p>Rifapentina/rilpivirina</p>   | <p>Dolutegravir ↓<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina ↓<br/>No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.</p>  | <p>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).</p> |
| <p><i>Antimaláricos</i></p>  |   |  |
| <p>Arteméter/lumefantrina /dolutegravir</p> <p>Arteméter/lumefantrina /rilpivirina</p>   | <p>Dolutegravir ↔<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina ↓<br/>No estudiado. Se espera disminución en la exposición a rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).</p>  | <p>La combinación de Juluca con arteméter/lumefantrina se debe usar con precaución.</p>  |
| <p>Atovacuona/proguanil /dolutegravir</p> <p>Atovacuona/proguanil /rilpivirina</p>   | <p>Dolutegravir ↔<br/>(No estudiado)</p> <p>Rilpivirina ↔<br/>No estudiado.</p>   | <p>No se requiere ajuste de dosis.</p>   |

| <i>Antibióticos macrólidos</i>   |  |  |
|--|--|--|
| Claritromicina<br>Eritromicina<br>/dolutegravir  | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)   | Cuando sea posible, se deben considerar otras opciones, como azitromicina.   |
| Claritromicina<br>Eritromicina<br>/rilpivirina   | Rilpivirina ↑<br>No estudiado. Se espera exposición aumentada de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A).  |  |
| <i>Anticonceptivos orales</i>  |  |  |
| Etinil estradiol (EE) <sup>1</sup> y<br>Norelgestromina<br>(NGMN) <sup>1</sup> /dolutegravir | Dolutegravir ↔<br>EE ↔<br>AUC ↑ 3%<br>C <sub>max</sub> ↓ 1%<br><br>NGMN ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 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) <sup>1</sup> y<br>Noretindrona <sup>1</sup> /rilpivirina               | Rilpivirina ↔*<br>EE ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↑ 17%<br><br>Noretindrona ↔<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>*basado en controles históricos. |  |
| <i>Analgésicos</i>   |  |  |
| Metadona/dolutegravir <sup>1</sup>   | Dolutegravir ↔<br>Metadona ↔<br>AUC ↓ 2%<br>C <sub>max</sub> ↔ 0%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 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 <sup>1</sup>  | Rilpivirina<br>AUC ↔*<br>C <sub>min</sub> ↔*<br>C <sub>max</sub> ↔*<br><br>R(-) metadona<br>AUC ↓ 16%<br>C <sub>min</sub> ↓ 22%<br>C <sub>max</sub> ↓ 14%<br><br>* basado en controles históricos. |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Paracetamol/dolutegravir                                | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)  | No se requiere ajuste de dosis.  |
| Paracetamol/rilpivirina <sup>1,2</sup>                  | Rilpivirina<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↑ 26%<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>Paracetamol<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔                                     |  |
| <i>Anticoagulantes</i>                                  |   |  |
| Dabigatrán etexilato<br>/dolutegravir                   | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)  | Se debe utilizar con precaución la combinación de Juluca y dabigatrán. |
| Dabigatrán etexilato<br>/rilpivirina                    | Rilpivirina ↔<br>No estudiado. Dabigatrán etexilato ↑<br>No se puede excluir riesgo de aumentos en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición de P-gp intestinal). |  |
| <i>Inhibidores de la HMG CO-A reductasa</i>             |   |  |
| Atorvastatina<br>/dolutegravir                          | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado)  | No se requiere ajuste de dosis.  |
| Atorvastatina/rilpivirina <sup>1,2</sup>                | Rilpivirina<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↓ 9%<br><br>Atorvastatina<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>C <sub>max</sub> ↑ 35%                             |  |
| <i>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)</i> |   |  |
| Sildenafil/dolutegravir                                 | Dolutegravir ↔  | No se requiere ajuste de dosis.  |
| Sildenafil/rilpivirina <sup>1,2</sup>                   | Rilpivirina<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> ↔<br>C <sub>max</sub> ↔<br><br>Sildenafil<br>AUC ↔<br>C <sub>min</sub> NA<br>C <sub>max</sub> ↔  |  |

|  |                                  |                                 |
|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Vardenafilo<br>Tadalafilo<br>/dolutegravir | Dolutegravir ↔<br>(No estudiado) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Vardenafilo<br>Tadalafilo<br>/rilpivirina  | Rilpivirina ↔<br>(No estudiado)  |                                 |

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

<sup>2</sup>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 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). 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 excreta 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 y 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 ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ), 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**

| <b>Sistema de clasificación de órganos (SOC)</b> | <b>Categoría de frecuencia*</b> | <b>Reacciones adversas</b>  |
|--|---------------------------------|---|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático      | frecuentes                      | recuento de leucocitos disminuido<br>hemoglobina disminuida<br>recuento de plaquetas disminuido |
| Trastornos del sistema inmunológico              | poco frecuentes                 | hipersensibilidad (ver sección 4.4)   |
|  | no conocida                     | síndrome de reconstitución inmune   |

|   |                 |  |
|---|-----------------|--|
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | muy frecuentes  | colesterol total elevado (en ayunas)<br>colesterol LDL elevado (en ayunas)   |
|   | frecuentes      | apetito disminuido<br>triglicéridos elevados (en ayunas)   |
| Trastornos psiquiátricos                  | muy frecuentes  | insomnio   |
|   | frecuentes      | sueños anormales<br>depresión<br>trastornos del sueño<br>estado de ánimo deprimido<br>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<br>mareo   |
|   | frecuentes      | somnolencia  |

|   |                 |  |
|---|-----------------|--|
| Trastornos gastrointestinales   | muy frecuentes  | náuseas<br>amilasa pancreática elevada<br>diarrea  |
|   | frecuentes      | dolor abdominal<br>vómitos<br>flatulencia<br>lipasa elevada<br>molestia abdominal<br>dolor abdominal alto<br>boca seca |
| Trastornos hepatobiliares   | muy frecuentes  | transaminasas elevadas<br>(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<br>prurito  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo  | poco frecuentes | artralgia<br>mialgia   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración   | frecuentes      | fatiga   |
| Exploraciones complementarias   | frecuentes      | elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK)   |
| <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 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 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 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 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 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  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  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  $\mu$ 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<sub>50</sub> por encima del punto de corte biológico (*biological cut off*, BCO) del ensayo.

### *Resistencia in vivo*

Dos pacientes del análisis agrupado de los estudios agrupados SWORD-1 (201636) y SWORD-2 (201637) para cada brazo de tratamiento sufrieron fracaso virológico confirmado que condujo a la retirada en cualquier momento antes de la semana 48. En un sujeto con falta de adherencia documentada que recibía dolutegravir más rilpivirina, se identificó una mutación asociada a resistencia a ITINN (K101K/E, población mixta), sin reducir la sensibilidad a rilpivirina (FC=1,2). No se observó resistencia a INI. La carga viral de este paciente en la visita de sospecha de fracaso fue de 1.059.771 copias/ml y <50 copias/ml en la visita de retirada por fracaso. No se observaron sustituciones asociadas a resistencias al tratamiento para los otros tres sujetos que sufrieron fracaso virológico confirmado.

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 (ensayo 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 ensayos 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 brazo 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 y 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  $\leq 100.000$  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 principal 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  $CD_4^+$  fue en torno a 600 células por  $mm^3$  con un 11% teniendo un recuento de células  $CD_4^+$  menor de 350 células por  $mm^3$ . 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 3).

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 3.

**Tabla 3: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado a 48 semanas (algoritmo Snapshot)**

|   | Análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 *** |                              |
|---|---|------------------------------|
|   | DTG + RPV<br>N=513<br>n (%)             | TAR actual<br>N=511<br>n (%) |
| <b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml</b>   | 486 (95%)                               | 485 (95%)                    |
| <b>Diferencia de tratamiento*</b>   | -0,2 (-3,0 a 2,5)                       |                              |
| <b>Sin respuesta virológica **</b>  | 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%)                      |
| <b>Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48</b>  | 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%)                      |
| <b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml según covariables basales</b>   |   |                              |
|   | n/N (%)                                 | n/N (%)                      |
| <b>CD4<sup>+</sup> (células/ mm<sup>3</sup>) basales</b>  |   |                              |
| <350  | 51/58 (88%)                             | 46/52 (88%)                  |
| ≥350  | 435/455 (96%)                           | 439/459 (96%)                |
| <b>3<sup>er</sup> agente basal</b>  |   |                              |
| INI   | 99/105 (94%)                            | 92/97 (95%)                  |
| ITINN   | 263/275 (96%)                           | 265/278 (95%)                |
| IP  | 124/133 (93%)                           | 128/136 (94%)                |
| <b>Sexo</b>   |   |                              |
| Masculino   | 375/393 (95%)                           | 387/403 (96%)                |
| Femenino  | 111/120 (93%)                           | 98/108 (91%)                 |
| <b>Raza</b>   |   |                              |
| Caucásica   | 395/421 (94%)                           | 380/400 (95%)                |
| Afro-americana/herencia africana/ otras   | 91/92 (99%)                             | 105/111 (95%)                |
| <b>Edad (años)</b>  |   |                              |
| <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&lt;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> |   |                              |

#### 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 ensayo 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 ensayo 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 las secciones 4.2; 4.4 y 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.

## **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-1. 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-1 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- $\infty$ ) 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 glucurónido 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 P<sub>450</sub> (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-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 <sup>14</sup>C-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

#### *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  $\geq$ 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 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 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  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  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 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 carcinogenicidad 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 (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**

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/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 informes periódicos de seguridad 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 informe periódico de seguridad 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 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**

**CAJA (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**

Mantener 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
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**

**CAJA (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**

Mantener 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
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**

**CAJA INTERMEDIA (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**

Mantener 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
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**

Mantener 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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**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 más de 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 al mecanismo de acción de Juluca:**

- dofetilida (un medicamento para tratar enfermedades del corazón)
- 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 plantas 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 Juluca.

#### 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 Juluca.

#### Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH-1 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.**

#### Proteja a otras personas

La infección por el VIH-1 se transmite por contacto sexual con alguien que tenga la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH-1 a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

### **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 H<sub>2</sub>** (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-1**
- 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-1 (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 doce semanas de embarazo puede 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, debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, como los orales (píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo.

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**

**Las mujeres infectadas por el VIH-1 no deben dar el pecho a sus hijos**, porque la infección por el VIH-1 puede pasar al bebé a través de la leche materna.

**Se desconoce** si los componentes de Juluca pueden pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o pensando en la lactancia materna:

➔ **Consulte con su médico de inmediato.**

### **Conducción y uso de máquinas**

Juluca puede hacer que se sienta mareado, cansado o somnoliento y/o 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 H<sub>2</sub> (por ejemplo cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina)

Los medicamentos antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> 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 la caja 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, tómela 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 Juluca 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*)
- 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)
- 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).

### **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-1 pueden tener otros efectos adversos.

### **Síntomas de infección e inflamación**

Las personas con infección por el VIH-1 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-1. 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-1 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.**

### **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 la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Mantener 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 hidrocloreuro 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).
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, 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 que se ha 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
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 sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### Česká republika

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

#### Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**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  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viiivhealthcare.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 397000  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**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**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
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>.