

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido recubierto con película contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloruro equivalente a 25 mg de rilpivirina. **Excipiente con efecto conocido** Cada comprimido recubierto con película contiene 52 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos rosas, ovalados, biconvexos, de aproximadamente 14 x 7 mm, grabados con "SV J3T" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Juluca está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en una pauta antirretroviral estable de al menos seis meses sin antecedentes de fracaso virológico y sin resistencia conocida o sospechada a cualquier inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico o inhibidor de la integrasa (ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración** Dolutegravir/rilpivirina debe ser recetado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH-1. **Posología** La dosis recomendada de Juluca es de un comprimido una vez al día. El comprimido se debe tomar con una comida (ver sección 5.2). Existen disponibles medicamentos con dolutegravir o rilpivirina por separado para aquellos casos en que está indicada la interrupción o el ajuste de dosis de uno de los principios activos (ver sección 4.5). En estos casos, el médico debe hacer referencia a las fichas técnicas de estos medicamentos. **Dosis olvidadas** Si el paciente olvida una dosis de Juluca, tomará la dosis olvidada con una comida tan pronto como le sea posible, siempre que la siguiente dosis no esté prevista dentro de las próximas 12 horas. Si la siguiente dosis está dentro de las próximas 12 horas el paciente no tomará la dosis olvidada y simplemente reanudará la pauta posológica habitual. Si el paciente vomita dentro de las 4 horas desde la toma de dolutegravir/rilpivirina, se tomará otro comprimido de dolutegravir/rilpivirina con una comida. Si el paciente vomita pasadas más de 4 horas tras la toma de dolutegravir/rilpivirina, el paciente no tomará otra dosis hasta la próxima dosis establecida. **Pacientes de edad avanzada** Hay datos limitados disponibles acerca del uso de Juluca en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los adultos más jóvenes (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, Dolutegravir/rilpivirina se debe utilizar (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh). Dolutegravir/rilpivirina se debe utilizar 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, dolutegravir/rilpivirina no está recomendado en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Juluca en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración** Vía oral Juluca se administrará por vía oral, una vez al día, con una comida (ver sección 5.2). Se recomienda que el comprimido recubierto con película se trague entero con agua y no se mastique ni triture. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. No se debe administrar conjuntamente con los siguientes medicamentos: - fampridina (también conocido como dalfampridina); - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína; - rifampicina, rifapentina; - inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol; - dexametasona sistémica, excepto en tratamiento de dosis única; - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Reacciones de hipersensibilidad** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, que se caracterizan por erupción, hallazgos constitucionales, y a veces disfunción orgánica, incluidas reacciones hepáticas graves. Se debe interrumpir dolutegravir/rilpivirina de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluido, pero no limitado a, erupción grave o erupción acompañada de elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluidas aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. El retraso en la interrupción del tratamiento con dolutegravir/rilpivirina tras la aparición de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal. **Peso y parámetros metabólicos** Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Tales cambios pueden estar en parte relacionados con el control de la enfermedad y el estilo de vida. Para los lípidos y el peso, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento. Para monitorizar los lípidos y glucosa en sangre, se hace referencia a las guías establecidas para el tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar según sea clínicamente apropiado. **Cardiovascular** A dosis por encima de las terapéuticas (75 mg y 300 mg una vez al día), rilpivirina se ha asociado con prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) (ver las secciones 4.5 y 5.1). Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia con un efecto clínicamente relevante en el QTc. Dolutegravir/rilpivirina se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos con riesgo conocido de Torsade de Pointes. **Infecciones oportunistas** Se debe advertir a los pacientes de que dolutegravir/rilpivirina no cura la infección por el VIH-1 y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH-1. Por lo tanto, los pacientes deben bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH. **Osteonecrosis** Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, elevado índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis en pacientes con infección avanzada por el VIH-1 y/o exposición a largo plazo al TARC. Se debe indicar a los pacientes que busquen ayuda médica si experimentan dolor articular, rigidez en las articulaciones o dificultad de movimiento. **Pacientes con hepatitis B o C** No hay datos clínicos disponibles en pacientes co-infectados por hepatitis B. Los médicos se deben referir a las guías actuales de tratamiento del VIH-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** Dolutegravir/rilpivirina no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del VIH (ver sección 4.5). Juluca no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir o rilpivirina, excepto en caso de administración concomitante con rifabutina (ver sección 4.5). **Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>**, Dolutegravir/rilpivirina no se debe administrar conjuntamente con antagonistas de receptores H<sub>2</sub>. **Anticídicos** Dolutegravir/rilpivirina no se debe administrar conjuntamente con anticídicos. Se recomienda que estos medicamentos se administren 6 horas antes o 4 horas después de administrar dolutegravir/rilpivirina (ver sección 4.5). **Suplementos y multivitamínicos** Los suplementos de calcio o hierro, o multivitamínicos se deben administrar al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina, con una comida. Si no se pudieran tomar suplementos de calcio o hierro, o multivitamínicos al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina, se recomienda administrar estos suplementos 6 horas antes o 4 horas después de tomar dolutegravir/rilpivirina (ver sección 4.5). **Metformina** Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Se debe tener en cuenta el ajuste de dosis de metformina al comenzar e interrumpir la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con metformina para mantener el control glucémico (ver sección 4.5). Metformina se elimina por vía renal y, por lo tanto, es importante controlar la función renal cuando se está en tratamiento con ésta y con dolutegravir/rilpivirina. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (estadio 3a aclaramiento de creatinina (CrCl) 45-59 ml/min) y se recomienda una precaución especial. Se debe tener muy en cuenta la reducción de la dosis de metformina. **Síndrome de reconstitución inmune** En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después de iniciar el TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También, se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. **Excipientes** Juluca contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Juluca está pensado para usarse

como pauta completa para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no se debe administrar junto con otros antirretrovirales para el tratamiento del VIH. Por lo tanto, no se proporciona información con respecto a interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Juluca contiene dolutegravir y rilpivirina, por tanto cualquier interacción identificada con estos principios activos aplica para Juluca. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de dolutegravir y rilpivirina** Dolutegravir se elimina principalmente por metabolismo por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir es también sustrato de UGT1A3, UGT1A9, citocromo P450 (CYP)3A4, glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP); por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 1). La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina y otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1). La absorción de dolutegravir se ve reducida por determinados medicamentos antiácidos (ver Tabla 1). Rilpivirina se metaboliza principalmente por CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden por tanto afectar al aclaramiento de rilpivirina (ver sección 5.2). La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con medicamentos que inducen el CYP3A puede dar lugar a una disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina (ver Tabla 1). La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con medicamentos que inhiben el CYP3A puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (ver Tabla 1). En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la combinación de dolutegravir/rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A sólo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo (ver sección 4.2). La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con medicamentos que aumentan el pH gástrico puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría reducir el efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. **Efecto de dolutegravir y rilpivirina en la farmacocinética de otros medicamentos** En base a los datos *in vivo* y/o *in vitro* no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de medicamentos que son sustrato de las enzimas o transportadores más importantes como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp (para más información ver sección 5.2). *In vitro*, dolutegravir inhibió el transportador de cationes orgánico renal (OCT) 2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármaco 1 (MATE1). *In vivo*, se observó en los pacientes un descenso del aclaramiento de creatinina del 10-14% (fracción de secreción dependiente de OCT2 y transportador MATE1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos para los cuales la excreción sea dependiente de OCT2 y/o MATE1 (ej. fampridina [también conocido como dalfampridina], metformina) (ver Tabla 1 y las secciones 4.3 y 4.4). *In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores de recaptación renal, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. En base a la falta de efecto en la farmacocinética *in vivo* del sustrato OAT de tenofovir, no es probable la inhibición *in vivo* de OAT1. La inhibición de OAT3 no se ha estudiado *in vivo*. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción sea dependiente de OAT3. Rilpivirina 25 mg una vez al día no es probable que produzca un efecto clínicamente significativo en la exposición a medicamentos metabolizados por las enzimas CYP. Rilpivirina inhibe la P-gp *in vitro* (Cl<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, dabigatran etexilato. Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K con una Cl<sub>50</sub> 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<sub>max</sub>", mínima concentración observada como "C<sub>min</sub>", la concentración al final del intervalo de dosificación "C<sub>t</sub>").

**Tabla 1: Interacciones con otros medicamentos**

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>Principios activos antivirales</b>		
Tenofovir disoproxilo /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↑ 8%	No se requiere ajuste de dosis.
Tenofovir ↔	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
Tenofovir disoproxilo /rilpivirina <sup>1,2</sup>	Tenofovir AUC ↑ 23% C <sub>min</sub> ↑ 24% C <sub>max</sub> ↑ 19%	
Tenofovir alafenamida /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Tenofovir alafenamida/ rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina ↔	
Lamivudina/dolutegravir	Dolutegravir ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Lamivudina/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Entecavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Entecavir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Daclatasvir/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>t</sub> ↑ 45%	No se requiere ajuste de dosis.
Daclatasvir ↔		
Daclatasvir/rilpivirina	Rilpivirina ↔	
Simeprevir/dolutegravir	Dolutegravir ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Simeprevir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 25% C <sub>max</sub> ↔	
Simeprevir ↔	AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↑ 10%	

Sofosbuvir/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Sofosbuvir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↑ 21%  Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↔	
Sofosbuvir/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Sofosbuvir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↑ 21%  Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↔	
Ledipasvir/sofosbuvir /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Ledipasvir/sofosbuvir /rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↓ 5% C <sub>min</sub> ↓ 7% C <sub>max</sub> ↓ 3%  Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C <sub>min</sub> ↑ 2% C <sub>max</sub> ↑ 1%  Sofosbuvir AUC ↑ 5% C <sub>max</sub> ↓ 4%  Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C <sub>min</sub> ↑ 10% C <sub>max</sub> ↑ 8%	
Sofosbuvir/velpatasvir /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Sofosbuvir/velpatasvir /rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↔  Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔  Velpatasvir ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
Ribavirina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Ribavirina/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
<b>Otros principios activos</b>		
<i>Antiarrítmicos</i>		

Digoxina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Digoxina/rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina ↔  Digoxina AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<i>Antiepilépticos</i>		
Carbamazepina /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>t</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 dolutegravir/rilpivirina con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver sección 4.3).
Carbamazepina /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver sección 4.3).
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital /dolutegravir	Dolutegravir ↓ No estudiado. Se esperan reducciones debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición a la observada con carbamazepina	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa las concentraciones plasmáticas de dolutegravir/rilpivirina dando lugar a una pérdida del efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver sección 4.3).
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	
<i>Antimicóticos azólicos</i>		
Ketoconazol/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Ketoconazol/rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↑ 49% C <sub>min</sub> ↑ 76% C <sub>max</sub> ↑ 30% (inhibición de las enzimas CYP3A).  Ketoconazol AUC ↓ 24% C <sub>min</sub> ↓ 66% C <sub>max</sub> ↔ (inducción de las enzimas CYP3A debido a dosis altas de rilpivirina en el estudio).	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol /rilpivirina	Rilpivirina ↑ No estudiado. Puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A).	
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan /dolutegravir	Dolutegravir ↓ No estudiado. Se esperan reducciones debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición a la observada con carbamazepina.	La administración conjunta puede causar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de Juluca.
Hierba de San Juan /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con la hierba de San Juan está contraindicada (ver sección 4.3).
<i>Bloqueantes de canales de potasio</i>		
Fampridina (también conocido como dalfampridina) / Dolutegravir	Fampridina ↑	La administración conjunta de dolutegravir podría provocar convulsiones debido a un incremento de la concentración en plasma de fampridina por la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la administración conjunta. La administración concomitante de fampridina con Juluca está contraindicada (ver sección 4.3).
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		

Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La administración conjunta puede causar disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. Está contraindicada la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.3).
Omeprazol/rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↓40% C <sub>min</sub> ↓33% C <sub>max</sub> ↓40% (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).	
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).	

#### Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>

Famotidina Cimetidina Nizatidina Ranitidina /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La combinación de dolutegravir/rilpivirina 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.
Famotidina/rilpivirina <sup>1,2</sup> 40 mg dosis única tomada 12 horas antes que rilpivirina	Rilpivirina AUC ↓9% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	Los antagonistas de receptores H <sub>2</sub> se deben tomar bien separados en el tiempo desde la administración de dolutegravir/rilpivirina (mínimo 4 horas después o 12 horas antes).
Famotidina/rilpivirina <sup>1,2</sup> 40 mg dosis única tomada 2 horas antes que rilpivirina	Rilpivirina AUC ↓76% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↓85% (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).	
Famotidina/rilpivirina <sup>1,2</sup> 40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina	Rilpivirina AUC ↑13% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↑21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina /rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).	

#### Antiácidos y suplementos

Antiácidos (ej. hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico)/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓74% C <sub>max</sub> ↓72% C <sub>24</sub> ↓74% (Complejo de unión a iones polivalentes).	La combinación de dolutegravir/rilpivirina y antiácidos se debe usar con especial precaución. Los antiácidos se deben tomar claramente separados en el tiempo desde la administración de dolutegravir/rilpivirina (mínimo 6 horas antes o 4 horas después).
Antiácidos (ej. hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico)/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).	
Suplementos de calcio /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓39% C <sub>max</sub> ↓37% C <sub>24</sub> ↓39% (Complejo de unión a iones polivalentes).	La combinación de dolutegravir/rilpivirina y suplementos se debe usar con especial precaución. Los suplementos de calcio, hierro o multivitamínicos se deben tomar al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina con comida.
Suplementos de hierro /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓54% C <sub>max</sub> ↓57% C <sub>24</sub> ↓56% (Complejo de unión a iones polivalentes).	Si los suplementos de calcio, de hierro o multivitamínicos no se pueden administrar al mismo tiempo que dolutegravir/rilpivirina, estos suplementos se deben tomar claramente separados en el tiempo desde la administración de Juluca (mínimo 6 horas antes o 4 horas después).
Multivitamínicos /dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓33% C <sub>max</sub> ↓35% C <sub>24</sub> ↓32% (Complejo de unión a iones polivalentes).	

#### Corticosteroides

Prednisona/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↑11% C <sub>min</sub> ↑6% C <sub>max</sub> ↑17%	No se requiere ajuste de dosis.
Prednisona/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	

Dexametasona /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. Está contraindicada la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con dexametasona sistémica (excepto como dosis única) ver sección 4.3. Se deben considerar otras alternativas, en especial para el tratamiento a largo plazo.
Dexametasona/rilpivirina (sistémica, excepto para uso en dosis única)	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan descensos dosis dependientes en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	

#### Antidiabéticos

Metformina/dolutegravir <sup>1</sup>	Metformina ↑ AUC ↑79% C <sub>min</sub> NA 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 AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	

#### Antimicrobianos

Rifampicina/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↓ AUC ↓54% C <sub>max</sub> ↓43% Ct ↓72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A).	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina. La administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con rifampicina está contraindicada (ver sección 4.3).
Rifampicina/rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↓80% C <sub>min</sub> ↓89% C <sub>max</sub> ↓69% (inducción de enzimas CYP3A).	
	Rifampicina AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
	25-desacetil-rifampicina AUC ↓9% C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	

Rifabutina/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ AUC ↓5% C <sub>max</sub> ↑16% Ct ↓30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A).	Es probable que la administración conjunta cause descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de enzimas CYP3A). Cuando Juluca se administra de forma conjunta con rifabutina, se debe tomar un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina al día, al mismo tiempo que Juluca (existe disponible una formulación separada de rilpivirina para este ajuste de dosis, ver sección 4.2).
Rifabutina/rilpivirina <sup>1</sup> 300 mg una vez al día <sup>2</sup>	Rifabutina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
	25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔	
300 mg una vez al día (+ 25 mg rilpivirina una vez al día)	Rilpivirina AUC ↓42% C <sub>min</sub> ↓48% C <sub>max</sub> ↓31%	
300 mg una vez al día (+ 50 mg rilpivirina una vez al día)	Rilpivirina AUC ↑16%* C <sub>min</sub> ↔* C <sub>max</sub> ↑43%*	* comparada con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día (inducción de enzimas CYP3A).

Rifapentina/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado)	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir/rilpivirina (inducción de enzimas CYP3A). Está contraindicada la administración conjunta de dolutegravir/rilpivirina con rifapentina (ver sección 4.3).
Rifapentina/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.	

#### Antimaláricos

Arteméter/lumefantrina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La combinación de dolutegravir/rilpivirina con arteméter/lumefantrina se debe usar con precaución.
Arteméter/lumefantrina/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se espera disminución en la exposición a rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	

Atovacuona/proguanil /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Atovacuona/proguanil /rilpivirina	Rilpivirina ↔ No estudiado.	
<b>Antibióticos macrólidos</b>		
Claritromicina Eritromicina /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	Cuando sea posible, se deben considerar otras opciones, como azitromicina.
Claritromicina Eritromicina /rilpivirina	Rilpivirina ↑ No estudiado. Se espera exposición aumentada de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A).	
<b>Anticonceptivos orales</b>		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)/dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↓ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% 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) y Noretindrona/rilpivirina	Rilpivirina ↔* EE ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↑ 17% Noretindrona ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔ *basado en controles históricos.	
<b>Analgésicos</b>		
Metadona/dolutegravir <sup>1</sup>	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% Ct ↓ 1%	No se requieren ajustes de dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con dolutegravir/rilpivirina. Sin embargo, se recomienda un control clínico, ya que es posible que el tratamiento de mantenimiento de metadona tenga que ajustarse en algunos pacientes.
Metadona/rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina AUC ↔* C <sub>min</sub> ↔* C <sub>max</sub> ↔* R(-) metadona AUC ↓ 16% C <sub>min</sub> ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 14% * basado en controles históricos.	
Paracetamol/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Paracetamol/rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↑ 26% C <sub>max</sub> ↔ Paracetamol AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	
<b>Anticoagulantes</b>		
Dabigatrán etexilato /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	Se debe utilizar con precaución la combinación de dolutegravir/rilpivirina y dabigatrán.
Dabigatrán etexilato /rilpivirina	Rilpivirina ↔ No estudiado. Dabigatrán etexilato ↑ No se puede excluir riesgo de aumentos en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición de P-gp intestinal).	
<b>Inhibidores de la HMG CO-A reductasa</b>		
Atorvastatina /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Atorvastatina/rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↓ 9% Atorvastatina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↓ 15% C <sub>max</sub> ↑ 35%	
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil/dolutegravir	Dolutegravir ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Sildenafil/rilpivirina <sup>1,2</sup>	Rilpivirina AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ C <sub>max</sub> ↔ Sildenafil AUC ↔ C <sub>min</sub> NA C <sub>max</sub> ↔	

Vardenafilo Tadalafilo /dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Vardenafilo Tadalafilo /rilpivirina	Rilpivirina ↔ (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). Dolutegravir/rilpivirina se debe administrar con precaución cuando se administra de forma conjunta con medicamentos con riesgo conocido de *Torsade de Pointes*. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil** Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el potencial riesgo de que se produzcan defectos del tubo neural con dolutegravir (un componente de Juluca, ver más abajo), incluyendo la consideración de medidas anticonceptivas efectivas. Si una mujer planea quedarse embarazada, se debe valorar con la paciente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Juluca. **Embarazo** Durante el embarazo se observaron exposiciones más bajas a dolutegravir y rilpivirina (ver las secciones 5.1, 5.2). En estudios de fase 3, una menor exposición a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se ha asociado con un mayor riesgo de fracaso virológico. No se recomienda utilizar Juluca durante el embarazo. La seguridad y eficacia del régimen dual no se ha estudiado durante el embarazo. La experiencia en humanos obtenida de los resultados de nacimientos de un estudio de farmacovigilancia realizado en Botswana, muestra un pequeño aumento de defectos del tubo neural; 7 casos de 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) de madres en regímenes de tratamiento que contienen dolutegravir en el momento de la concepción en comparación con 21 casos de 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) de mujeres expuestas a tratamientos sin dolutegravir en el momento de la concepción. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). La mayoría de los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo embrionario tras la concepción (aproximadamente 6 semanas después del último período menstrual). Los datos analizados del Registro de Embarazos con Antirretrovirales no indican un aumento del riesgo de defectos congénitos importantes en más de 600 mujeres expuestas a dolutegravir durante el embarazo, pero actualmente son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural. En estudios de toxicología reproductiva con dolutegravir en animales, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver sección 5.3). Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición a dolutegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo indican que no hay evidencia de un aumento del riesgo de toxicidad fetal/neonatal. Dolutegravir atraviesa la placenta en humanos. En mujeres embarazadas que conviven con el virus del VIH, la mediana de la concentración de dolutegravir en el cordón umbilical fue aproximadamente 1,3 veces mayor en comparación con la concentración plasmática periférica de la madre. No hay suficiente información sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos. Los estudios realizados en animales con rilpivirina no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). **Lactancia** Se desconoce si rilpivirina se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que rilpivirina se excreta en la leche. Dolutegravir se excreta en la leche materna en pequeña cantidad. (se ha observado una mediana del cociente de concentración de dolutegravir leche materna/plasma materno de 0,033). No hay datos suficientes sobre los efectos de dolutegravir en recién nacidos/lactantes. Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. **Fertilidad** No existen datos sobre los efectos de dolutegravir o rilpivirina en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios realizados en animales no indican efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Juluca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado fatiga, mareo y somnolencia durante el tratamiento con los componentes de Juluca. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Juluca. **4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad** Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Juluca (en ensayos clínicos; ver sección 5.1) fueron diarrea (2%) y cefalea (2%). La reacción adversa más grave, relacionada con el tratamiento con dolutegravir (de los datos agrupados en los ensayos de Fase IIb y III), observada en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción cutánea y efectos hepáticos graves (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas** Las fuentes de información para la base de datos de seguridad incluyen 2 estudios idénticos, aleatorizados y abiertos SWORD-1 y SWORD-2 (ver sección 5.1), estudios agrupados de componentes individuales y experiencia posterior a la comercialización. En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas consideradas, al menos, posiblemente relacionadas con los componentes de Juluca, de estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización, de acuerdo a la de clasificación por sistemas de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Clasificación por Sistemas de Órganos (SOC)	Categoría de frecuencia*	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y sistema linfático	frecuentes	recuento de leucocitos disminuido hemoglobina disminuida recuento de plaquetas disminuido
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes frecuencia no conocida	hipersensibilidad (ver sección 4.4) síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y la nutrición	muy frecuentes frecuentes	colesterol total elevado (en ayunas) colesterol LDL elevado (en ayunas) apetito disminuido triglicéridos elevados (en ayunas)
Trastornos psiquiátricos	muy frecuentes frecuentes	insomnio sueños anormales depresión trastornos del sueño estado de ánimo deprimido ansiedad
	poco frecuentes	ideas o intentos de suicidio (en especial en pacientes con antecedentes previos de depresión o de enfermedad psiquiátrica), crisis de angustia
	raras	suicidio consumado (especialmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes frecuentes	cefalea mareo somnolencia

Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	náuseas amílase pancreática elevada diarrea
	frecuentes	dolor abdominal vómitos flatulencia lipasa elevada molestia abdominal dolor abdominal alto boca seca
Trastornos hepatobiliares	muy frecuentes	transaminasas elevadas (alanina amino- transferasa (ALT) y/o aspartato amino- transferasa (AST) elevadas)
	frecuentes	bilirrubina elevada
	poco frecuentes	hepatitis
	raras	fallo hepático agudo**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	erupción prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes	artralgia mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	fatiga
Exploraciones complementarias	frecuentes	elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK), aumento de peso
* Las frecuencias se asignan en base a las frecuencias máximas observadas en los estudios SWORD o asociados con los componentes individuales. ** Esta reacción adversa se identificó a través de la vigilancia poscomercialización de dolutegravir en combinación con otros antirretrovirales (ARVs). La categoría de frecuencia de rara se estimó en base a los informes poscomercialización.		

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas Anomalías de laboratorio** Dolutegravir o rilpivirina se han asociado con creatinina sérica elevada al administrarlos con otros medicamentos antirretrovirales durante la primera semana de tratamiento. La elevación de creatinina sérica tuvo lugar en las cuatro primeras semanas de tratamiento con dolutegravir/rilpivirina y se mantuvo estable a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el inicio de 9,86 µmol/l (SD 10,4 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. **Parámetros metabólicos** Durante el tratamiento antirretroviral puede aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis** No se han identificado síntomas o signos específicos tras la sobredosis aguda con dolutegravir o rilpivirina, aparte de los incluidos como reacciones adversas. Se debe realizar un control posterior conforme indique la clínica o según lo recomendado por el Centro Nacional de Toxicología, donde esté disponible. No hay un tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir/rilpivirina. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente un tratamiento de soporte con supervisión apropiada, que incluye la vigilancia de las constantes vitales y el ECG (intervalo QT), según sea necesario. Dado que dolutegravir y rilpivirina presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que estas sustancias se eliminen de forma significativa por diálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH-1, combinaciones. Código ATC: J05AR21 **Mecanismo de acción** Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH mediante la unión al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Rilpivirina es un inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleosídico (ITINN) del VIH-1. La actividad de rilpivirina se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α, β y γ y del ADN celular humano. **Efectos farmacodinámicos Actividad antiviral in cultivo celular** La  $Cl_{50}$  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  $Cl_{50}$  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  $Cl_{50}$  medio fue de 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La  $Cl_{50}$  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  $Cl_{50}$  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  $Cl_{50}$  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  $Cl_{50}$  comprendidos entre 0,07 y 1,01 nM y contra cepas primarias del grupo O con valores de  $Cl_{50}$  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  $Cl_{50}$  ajustada a proteínas de 0,064 µg/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  $Cl_{50}$  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 naive 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 un 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 M230L. La resistencia a rilpivirina se estableció como el valor de FC de la CE50 por encima del punto de corte biológico (*biological cut off*, BCO) del ensayo. **Resistencias in vivo** Durante 48 semanas con datos comparativos, dos sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina y dos sujetos que continuaron con su régimen antirretroviral (TAR) actual experimentaron fracaso virológico confirmado que condujeron al criterio de retirada (RVC) en los estudios agrupados SWORD-1 (201636) y SWORD-2 (201637).

En los datos agrupados, once sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina cumplieron los criterios con RVC hasta la semana 148, ver Tabla 3. Las sustituciones E138E/A y M230M/L asociadas con ITINN se detectaron en tres y dos sujetos en el momento de retirada.

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

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

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

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

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

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

En pacientes sin tratamiento previo que recibieron dolutegravir + 2 ITIAN en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los INI, ni a ITIAN (n=876, seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero sin tratamiento previo a INI (estudio SAILING), se observaron sustituciones en la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento a 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado en combinación con un tratamiento de base seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92 y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes en la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con INI o infectado por un virus resistente a INI. La mutación R263K también se seleccionó in vitro (ver arriba). En el análisis agrupado de resistencias a semana 48 de los estudios de Fase III de rilpivirina en pacientes sin tratamiento previo, 62 pacientes con fracaso virológico (de un total de 72) del grupo de rilpivirina presentaban datos sobre resistencias en el momento basal y en el momento del fracaso. En este análisis, las mutaciones asociadas a resistencia (RAMs) a los ITINN que aparecieron en al menos 2 fracasos virológicos a rilpivirina fueron: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y y F227C. En los estudios, la presencia de las mutaciones V90I y V189I en el momento basal no afectó a la respuesta. La mutación E138K apareció de forma más frecuente durante el tratamiento con rilpivirina, generalmente en combinación con la mutación M184I. En el análisis a semana 48, 31 de los 62 fracasos virológicos a rilpivirina tenían RAMs tanto a ITINN como a ITIAN; 17 de estos 31 tenían una combinación de E138K y M184I. Las mutaciones más frecuentes fueron las mismas en el análisis a semana 48 que a semana 96. Desde el análisis a semana 48 hasta semana 96, se produjeron 24 fracasos virológicos adicionales (3,5%) y 14 (2,1%) en el grupo de rilpivirina y en el de efavirenz, respectivamente. **Resistencia cruzada Mutagénesis dirigida frente a INI** La actividad de dolutegravir se determinó frente a un conjunto de 60 cepas de VIH-1 con mutagénesis dirigida frente a INI (28 con mutaciones únicas y 32 con 2 o más mutaciones). Las mutaciones únicas resistentes a INI T66K, I151L y S153Y provocaron una reducción en la FC de más de dos veces en la sensibilidad de dolutegravir (rango FC: 2,3 a 3,6 veces respecto a la referencia). Combinaciones de múltiples mutaciones T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R o K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, y mutaciones en E138/G140/Q148 mostraron una reducción en la FC de más de 2 veces en la sensibilidad de dolutegravir (rango FC: 2,5 a 21 veces respecto a la referencia). **Mutagénesis dirigida frente a ITINN** En un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH-1 con una con una sustitución de aminoácidos en posiciones de la TI asociadas a resistencia a los ITINN, incluidas las más frecuentes K103N y Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral (FC< 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 y 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 ≤ BCO) frente al 62% de 4.786 cepas clínicas de VIH-1 recombinantes resistentes a efavirenz y/o a nevirapina. **Pacientes adultos sin tratamiento previo infectados por el VIH-1** En el análisis agrupado a 96 semanas de fracaso virológico de pacientes con carga viral basal ≤100.000 copias/ml y resistencia a rilpivirina (n=5), los sujetos presentaron resistencia cruzada a efavirenz (n=3), etravirina (n=4) y nevirapina (n=1). **Efectos en el electrocardiograma** El efecto de rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día en el intervalo QTcF fue evaluado en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y control activo y cruzado (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 60 adultos sanos, con 13 medidas durante 24 horas en estado estacionario. Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asoció con un efecto clínicamente significativo en el intervalo QTc. Cuando se estudiaron en adultos sanos dosis supratrapéuticas 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<sub>max</sub> media de 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, más altas que la C<sub>max</sub> media en el estado estacionario observada con la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día (ver sección 4.4). No se observaron efectos relevantes con dolutegravir en el intervalo QTc, con dosis, aproximadamente, tres veces superiores a la dosis clínica. **Eficacia clínica y seguridad** Se evaluó la eficacia y seguridad de cambiar de una pauta antirretroviral (con 2 ITIAN más un INI, un ITINN o un IP) a una pauta de 2 fármacos (dolutegravir 50 mg y rilpivirina 25 mg) en 2 ensayos idénticos a 48 semanas, aleatorizados, abiertos, multicéntricos, paralelos, de no inferioridad, SWORD-1 (201636) y SWORD-2 (201637). Se reclutaron sujetos si estaban en su primera o segunda pauta

antirretroviral sin antecedentes de fracaso virológico, no tenían resistencia sospechada o conocida a ningún antirretroviral y con supresión virológica estable (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cribado. Se aleatorizó a los pacientes 1:1 para continuar su tratamiento (TAR actual) o cambiar a la pauta de dolutegravir más rilpivirina una vez al día. La variable primaria de eficacia para los estudios SWORD fue la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 <50 copias/ml plasmático a semana 48 (algoritmo Snapshot para la población por intención de tratar expuesta, ITT-E). Al inicio, en el análisis agrupado, las características eran similares entre ambos grupos de tratamiento, la mediana de edad de los sujetos fue de 43 años (28%, 50 años de edad o más; 3%, 65 años de edad o más), 22% eran mujeres, el 20% no eran caucásicos, 77% eran categoría A de los CDC, la mediana del recuento de células CD4<sup>+</sup> fue en torno a 600 células por mm<sup>3</sup> con un 11% teniendo un recuento de células CD4<sup>+</sup> menor de 350 células por mm<sup>3</sup>. En el análisis agrupado, 54%, 26% y 20% de los sujetos estaban recibiendo ITINN, IP, o INI (respectivamente) como tercer agente basal de tratamiento antes de la aleatorización. El análisis primario agrupado demostró que dolutegravir más rilpivirina era no inferior al TAR actual, un 95% de sujetos en ambos grupos alcanzaron el desenlace primario de ARN del VIH-1 <50 copias/ml plasmático a semana 48 en base al algoritmo Snapshot (Tabla 4). El desenlace primario y otros resultados (incluidos los resultados de covariables basales clave) del análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 se muestran en la Tabla 4.

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

	Análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 ***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	TAR actual N=511 n (%)
<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%)
<b>Razones</b>		
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%)
<b>Razones</b>		
Interrupción por evento adverso o muerte	17 (3%)	3 (<1%)
Interrupción por otros motivos	7 (1%)	16 (3%)
Sin datos en la ventana pero sí en el estudio	0	1 (<1%)
	ARN del VIH-1 <50 copias/ml según covariables basales	
	n/N (%)	n/N (%)
<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>3er 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>Edad (años)</b>		
<50	350/366 (96%)	348/369 (94%)
≥50	136/147 (93%)	137/142 (96%)

\* Ajustada por factores de estratificación basal y evaluada usando un margen de no inferioridad de -8%.

\*\* 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).

\*\*\* Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales, para los cuales las diferencias en proporciones alcanzando el desenlace primario de eficacia ARN del VIH-1 <50 copias/ml plasmático a semana 48 (en base al algoritmo Snapshot) para DTG+RPV versus TAR actual fueron -0,6 (IC 95%: -4,3 a 3,0) para el SWORD-1 y 0,2 (IC 95%: -3,9 a 4,2) para el SWORD-2 con un margen predefinido de no inferioridad de -10%.

N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento.

TAR = tratamiento antirretroviral; DTG+RPV = dolutegravir más rilpivirina; I

NI = Inhibidor de la integrasa; ITINN = Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa

IP = Inhibidor de la proteasa.

En la semana 148 en los estudios agrupados SWORD-1 y SWORD-2, el 84% de los sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina al inicio del estudio tenían ARN del VIH-1 en plasma <50 copias/ml según el algoritmo Snapshot. En los sujetos que inicialmente permanecieron en su TAR actual y cambiaron a dolutegravir más rilpivirina en la semana 52, el 90% tenían ARN del VIH-1 en plasma <50 copias/ml en la semana 148 según el algoritmo Snapshot, que fue comparable a la tasa de respuesta (89%) observada en la semana 100 (duración de exposición similar) en sujetos que recibieron dolutegravir más rilpivirina al inicio del estudio. **Efectos en los huesos** En el subestudio DEXA la media de la densidad mineral ósea (DMO) aumentó del inicio a la semana 48 en sujetos que cambiaron a dolutegravir más rilpivirina (1,34% cadera total y 1,46% columna lumbar) comparado con aquellos que continuaron en tratamiento con pautas antirretrovirales que contenían TDF (0,05% total cadera y 0,15% columna lumbar). No se estudió ningún efecto beneficioso sobre la tasa de fracturas. **Embarazo** No hay datos disponibles de eficacia y seguridad para la combinación de dolutegravir y rilpivirina en embarazo. Rilpivirina en combinación con un tratamiento de base se evaluó en un estudio clínico de 19 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre y posparto. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición total (AUC) de rilpivirina como parte de un tratamiento antirretroviral era, aproximadamente, un 30% inferior durante el embarazo comparado con el posparto (6-12 semanas). De los 12 sujetos que completaron el estudio, 10 estaban suprimidos al final del estudio; en las otras 2 pacientes se observó un aumento de la carga viral posparto, debido a una posible adherencia subóptima en uno de los casos. No se produjo transmisión madre a hijo en los 10 recién nacidos de madres que completaron el estudio y para las cuales el estado de la infección por el VIH-1 estaba disponible. No hubo nuevos hallazgos de seguridad comparado con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en adultos infectados por el VIH-1. En los datos limitados de un pequeño número de mujeres que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día en combinación con una pauta de base, la exposición total (AUC) a dolutegravir fue un 37% menor durante el segundo trimestre del embarazo y un 29% menor durante el 3er trimestre de embarazo, comparado con el posparto (6-12 semanas). De los 29 sujetos que completaron el estudio, 27 sujetos estaban suprimidos al final del estudio. No se identificó transmisión de madre a hijo. Aunque se confirmó que 24 recién nacidos no estaban infectados, 5 eran indeterminados debido a una prueba incompleta, ver la sección 5.2. **Población pediátrica** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Juluca en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas** Juluca es bioequivalente a un comprimido de dolutegravir de 50 mg y a un comprimido de rilpivirina de 25 mg administrados juntos con una comida. La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos de Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CV<sub>inter</sub>, %) para el AUC<sub>0-24h</sub> y C<sub>24h</sub> osciló entre ~20 y 40% y para la Ct desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CV<sub>intra</sub>, %) 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<sub>max</sub> de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido. Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina se consigue, generalmente, al cabo de 4-5 horas. Juluca se debe tomar con una comida para conseguir una absorción óptima de rilpivirina (ver sección 4.2). Cuando Juluca se administró con una comida, la absorción de dolutegravir y de rilpivirina aumentó. Las comidas con un contenido en grasas moderado y alto aumentaron el AUC (0-∞) de dolutegravir, aproximadamente, un 87% y la C<sub>24h</sub>, aproximadamente, un 75%. El AUC (0-∞) de rilpivirina aumentó en un 57% y 72% y la C<sub>24h</sub> 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 C<sub>12h</sub>). 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 glucuronídico de dolutegravir (18,9% de dosis total), el metabolito tras N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencilico (3,0% de la dosis total). Los experimentos *in vitro* indican que rilpivirina sufre metabolismo principalmente oxidativo mediado por el sistema CYP3A. **Interacciones medicamentosas** *In vitro*, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (C150 > 50 μM) de las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores P-gp, 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 con sus 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 14C-rilpivirina, una media de 85% y 6,1% de la radiactividad se puede obtener en heces y orina, respectivamente. En heces, la rilpivirina no modificada fue en promedio el 25% de la dosis administrada. Sólo se detectaron en orina trazas de rilpivirina no modificada (<1% de la dosis). **Poblaciones especiales de pacientes** **Población pediátrica** No se ha estudiado en pacientes pediátricos ni Juluca ni la combinación de dolutegravir y rilpivirina por separado. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos, ya que no hay datos suficientes (ver sección 4.2). La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes infectados por el VIH-1 pretratados (12 a <18 años de edad y un peso ≥40 kg) mostró que dolutegravir 50 mg una vez al día por vía oral dio lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día. La farmacocinética se evaluó en 11 niños de 6 a 12 años de edad y mostró que 25 mg una vez al día en pacientes que pesaban al menos 20 kg y 35 mg una vez al día en pacientes que pesaban al menos 30 kg resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de adultos. La farmacocinética de rilpivirina en 36 adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (12 a <18 años de edad) que recibían rilpivirina 25 mg una vez al día fue comparable a la de adultos infectados por el VIH-1 naive a tratamiento que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día. No hubo impacto del peso corporal en la farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos en el estudio C213 (33 a 93 kg), de forma similar a lo que se observó en adultos. **Pacientes de edad avanzada** El análisis farmacocinético poblacional utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir o rilpivirina. Los datos farmacocinéticos en sujetos de >65 años de edad son muy limitados. **Insuficiencia renal** El aclaramiento renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó, aproximadamente, un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo que explique esta disminución. La farmacocinética de rilpivirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, se debe utilizar dolutegravir/rilpivirina con precaución, ya que la concentración plasmática de rilpivirina puede aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución y/o metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. La combinación de dolutegravir/rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A solo se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal si el beneficio supera el riesgo. Dolutegravir/rilpivirina no se ha estudiado en pacientes en diálisis. Dado que dolutegravir y rilpivirina presentan gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodilisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática** Dolutegravir y rilpivirina se metabolizan y eliminan principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir en sujetos con insuficiencia hepática moderada comparado con controles sanos. En un ensayo con rilpivirina en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con 8 controles emparejados y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) con 8 controles emparejados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5% mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa, no unida a proteínas se vea aumentada de manera significativa en insuficiencia hepática moderada. No se considera necesario un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B de Child-Pugh). Dolutegravir/rilpivirina se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de dolutegravir o rilpivirina; por consiguiente, no se recomienda utilizar dolutegravir/rilpivirina en estos pacientes. **Sexo** Análisis de farmacocinéticas poblacionales de ensayos de los componentes individuales por separado revelaron que no había ningún efecto clínicamente relevante en función del sexo en la farmacocinética de dolutegravir o rilpivirina. **Raza** No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas con dolutegravir o rilpivirina debidas a la raza. **Co-infección por el virus de la hepatitis B o C** Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que la co-infección por el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir o rilpivirina. Los sujetos con co-infección por el virus de la hepatitis B o C que requerían tratamiento anti-VHC fueron excluidos de los estudios con la combinación de dolutegravir y rilpivirina. **Embarazo y posparto** No hay datos farmacocinéticos disponibles para la combinación de dolutegravir y rilpivirina durante el embarazo. En los datos limitados de un pequeño número de mujeres en el estudio IMPACT P1026 que recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día durante el 2º trimestre del embarazo, los valores intraindividuales medios de los valores de C<sub>0-24h</sub> AUC<sub>0-24h</sub> y C<sub>24h</sub> 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<sub>0-24h</sub>, y C<sub>min</sub> fueron, respectivamente, 25%, 29% y 34% menores en comparado con el posparto (ver las secciones 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<sub>0-24h</sub>, y C<sub>min</sub> 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<sub>0-24h</sub>, y C<sub>min</sub> fueron, respectivamente, 20%, 31% y 42% más bajos comparados con los del posparto (ver la sección 4.6).

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**  
Los datos no clínicos de dolutegravir y rilpivirina no muestran ningún peligro especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Si bien dolutegravir no fue cancerígeno en estudios a largo plazo en animales, rilpivirina causó un aumento en las neoplasias hepatocelulares en ratones, que podría ser específico de la especie. Estudios de toxicología para la reproducción En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que dolutegravir atraviesa la placenta. Dolutegravir no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas a exposiciones 33 veces superiores a la exposición del AUC a dosis clínicas humanas de 50 mg. La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (38 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg). La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,56 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg). Los estudios de rilpivirina en ratas y conejos no han mostrado teratogenicidad ni evidencia de toxicidad embrionaria o fetal relevante ni un efecto sobre la función reproductora a exposiciones respectivamente 15 y 70 veces superiores a la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes** Núcleo del comprimido: Manitol (E421), Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Povidona (K29/32), Carboximetilalmidón sódico, Fumarato de estearilo y sodio, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona (K30), Polisorbato 20, Celulosa microcristalina silicificada. Recubrimiento del comprimido: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Dióxido de titanio (E171), Macrogol Talco, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172).

**6.2 Incompatibilidades** No procede.

**6.3 Período de validez** 3 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase** Frascos blancos de HDPE [(por sus siglas en inglés), polietileno de alta densidad] dotados con cierres de seguridad a prueba de niños de polipropileno y un precinto de polietileno termosellado por inducción. Cada envase consiste en un frasco que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante. Existen envases múltiples de 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30). Cada envase de 30 comprimidos recubiertos con película contiene un desecante. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial para su eliminación.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Países Bajos.

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/18/1282/001, EU/1/18/1282/002.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 16 mayo 2018.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 01/23.

**11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento de Uso Hospitalario.

**12. PRESENTACIONES Y PRECIO** Juluca 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos (C.N. 21961) P.V.L.: 813,53 € P.V.P.: 869,44 € P.V.P. IVA: 904,22 € La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>